

Aus der  
Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und  
Transplantationschirurgie

**Vorhersagbarkeit der maximalen Zytoreduktion  
peritonealer Metastasen von Kolonkarzinomen  
anhand des P.R.O.P. Scores**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von  
Christoph Steidle

2026

Dekan: Professor Dr. B Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. Dr. Philipp Horvath

2. Berichterstatter: Professor Dr. M.Bitzer

Tag der Disputation: 04.02.2026

*Meiner Familie*

## **Gender-Hinweis**

Im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes können alle Bezeichnungen, die in dieser Arbeit in der männlichen Form angegeben werden, in der entsprechenden weiblichen Form verwendet werden. Die betreffenden Angaben sind als nicht geschlechtsspezifisch zu betrachten.

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	8
1.1.	Von der Inoperabilität zur Kuration.....	8
1.2.	Meilensteine in der Therapieevolution.....	10
1.3.	Physiologie und Pathophysiologie des Peritoneums.....	12
1.4.	Primäre peritoneale Erkrankungen.....	15
1.4.1.	Primär peritoneales Karzinom.....	16
1.4.2.	Malignes peritoneales Mesotheliom.....	17
1.5.	Sekundäre peritonealen Erkrankungen.....	19
1.5.1.	Magenkarzinom.....	19
1.5.2.	Ovarialkarzinom.....	20
1.5.3.	Pseudomyxoma peritonei.....	21
1.5.4.	Kolorektales Karzinom.....	22
1.6.	Patientenselektion.....	24
1.7.	Problem- und Fragestellung.....	25
2.	Patienten und Methoden.....	26
2.1.	Patientenscreening und erhobene Parameter.....	26
2.2.	Peritonealkarzinoseindex – PCI.....	29
2.3.	Chirurgisch technische Aspekte.....	35
2.3.1.	Kurative Zytoreduktion.....	35
2.3.2.	HIPEC.....	36
2.3.3.	Zytoreduktive Chirurgie – palliativ.....	39
2.4.	PROP-Score.....	41
2.5.	Klassifikation von postoperativen Komplikationen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation.....	43
2.6.	Statistik.....	44
3.	Resultate.....	45
3.1.	Patientenspezifische Charakteristika.....	46
3.2.	Onkologische Aspekte.....	49
3.3.	PCI-Score.....	52

3.4.	Postoperativer Verlauf und Komplikationen .....	54
3.5.	PROP-Score der drei Patientenkollektive .....	55
4.	Diskussion .....	62
4.1.	Limitationen .....	75
5.	Zusammenfassung .....	77
6.	Referenzen .....	79
6.1.	Literaturverzeichnis.....	79
6.2.	Abbildungsverzeichnis: .....	90
6.3.	Tabellenverzeichnis: .....	91
7.	Erklärung zum Eigenanteil.....	92
8.	Danksagung .....	93

## Abkürzungsverzeichnis

5-FU - 5-Fluorouracil

BIOSCOPE- Biological Sore of Colorectal Peritoneal Metastasis

BSC - Best supportive care

CC - Completeness of Cytoreduction

CRS - Cytoreductive surgery

CTCAE- Common Terminology Criteria for Adverse Events

CT – Computertomographie

DGAV - Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie

DRG - Diagnosis Related Groups

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

FIGO - Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

FTR - Failure to rescue

G – Grading

HAP - Hospital acquired pneumonia

HIPEC - Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie

HR - Hazard Ratio

KU – Körperliche Untersuchung

MMC – Mitomycin C

MPM – Malignes peritoneales Mesotheliom

MRT - Magnetresonanztomographie

N – Lymphknotenstatus

PC I- Peritoneal Cancer Index

PET-CT - Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie

PMP - Pseudomyxoma peritonei

PIPAC - Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy

PRGS - Peritoneal Regression Grading Score

## **1. Einleitung**

### **1.1. Von der Inoperabilität zur Kuration**

Die Therapie primärer und sekundärer peritonealer Erkrankungen wurde in den vergangenen drei Jahrzehnten einem erheblichen Wandel unterzogen (Ren et al., 2022). Die Wahrnehmung und Einschätzung einer peritonealen Metastasierung als eine nicht mehr chirurgisch adressierbare Erkrankungssituation ist aufgrund der aktuellen nationalen und internationalen Datenlage nicht mehr zulässig. In der Vergangenheit haben sich chirurgische Eingriffe und Interventionen lediglich auf palliative Eingriffe wie zum Beispiel die Wiederherstellung der Speisepassage bei einem durch eine peritoneale Metastasierung verursachten Ileus beschränkt. In der Gegenwart können die betroffenen Patienten je nach Tumorentität mit einem interdisziplinären Therapieansatz kurativ adressiert werden und der Stellenwert der Viszeralchirurgie gewann durch diesen Paradigmenwechsel auch im peritoneal metastasierten Zustand erheblich an Bedeutung. Wie in späteren Kapiteln dieser Arbeit dargestellt wird, basiert die aktuelle Therapie auf zwei großen Säulen: Zum Einen die chirurgische Therapie in Form einer radikalen Zytoreduktion mit ggf. HIPEC, zum Anderen die zytotoxischen medikamentösen Therapie mit der klassischen Chemotherapie und der Ergänzung einer Antikörpertherapie, wobei der Stellenwert der zweiten, nicht-chirurgischen „Säule“, aufgrund der aktuellen Datenlage, differenziert betrachtet werden muss (Ren et al., 2022), (Rovers et al., 2021),(Quenet et al., 2021). Die erste Säule stellt in der Therapie der peritonealen Metastasierung heutzutage zweifellos eine qualitativ hochwertige und dadurch morbiditätsarme Chirurgie dar. Das Ausmaß der peritonealen Metastasierung, welches mittlerweile international anerkannt durch den PCI – Peritoneal Cancer Index - standardisiert erfasst und quantifiziert werden kann, gilt unverändert als der entscheidende prognostische Faktor für die Erfolgsaussichten der maximalen zytoreduktiven Chirurgie (Rau et al., 2020). Der PCI wurde für die Einschätzung des peritonealen Befalls am offenen Abdomen entwickelt. Hierzu wird das Abdomen schablonenartig in neun Bereiche unterteilt. Hinzu kommen noch weitere vier Bereiche, welche die

Schwere des Befalls am Dünndarm widerspiegeln sollen. Somit ergeben sich insgesamt 13 verschiedene Areale des Abdomens, welche je nach Ausprägung des Befalls mit 0 (kein Befall) bis 3 (konfluierender Befall oder einem Befall >2,5cm) Punkten versehen werden. Der Maximalwert des PCI ist 39 Punkte und spiegelt eine diffuse intraabdominelle Tumorlast wider. (Jacquet and Sugarbaker, 1996) Außer beim Pseudomyxoma peritonei geht ein solcher Maximalwert von 39 Punkten in der Regel mit einer Inoperabilität einher. Die Einschätzung und objektive Quantifizierung dieser intraperitonealen Tumorlast hat dazu geführt, dass Patienten mit einem prognostisch günstigen Befall von Patienten mit einem ungünstigen Befallsmuster bzw. zu hohen PCI-Werten separiert werden können. In der Vergangenheit war der PCI deswegen ein Werkzeug, um retrospektiv die Patientencharakteristika zu analysieren und dadurch Surrogat-Parameter für das Gesamt- und krankheitsfreie Überleben herauszuarbeiten und zu sammeln. Eine Therapieentscheidung wurde zu Beginn der Etablierung von PCI-Werten nicht abgeleitet, da dieser Wert prätherapeutisch bzw. präoperativ nicht vorliegt. Erfreulicherweise gibt es inzwischen für viele Tumorentitäten PCI Cut-offs, von denen man weiß, dass bei einer größeren Tumorlast eine Zytoreduktion nicht mehr sinnvoll ist. Dadurch kann man einerseits nach der Exploration des Abdomens den Patienten eine ausgedehnte morbiditätsträchtige Zytoreduktion ohne Benefit ersparen. Andererseits kann man aber auch – wenn man beispielsweise zur Einschätzung der Tumorlast vor der eigentlichen OP eine Laparoskopie durchführt - bei einem zu hohen PCI oder einem ungünstigen Befallsmusters den Patienten eine unnötige Laparotomie ersparen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Chirurgie heutzutage im Stande ist, basierend auf einer möglichst genauen präoperativen Evaluation der intraabdominellen Tumorlast (Laparoskopie, CT/MRT, PET-CT) Patienten zu selektionieren, welche von einer maximalen Zytoreduktion profitieren können. Die chirurgische Gesellschaft hat hierzu eine Reihe an Scores hervorgebracht, welche zum Ziel hatten, die postoperative Prognose von Patienten einzuschätzen. Hier wären der PSDSS (Peritoneal Surface Disease Severity Score)(Pelz et al., 2009) , der PS (Verwaal's Prognostic Score) (Verwaal et al., 2004) und der COMPASS (Colorectal Peritoneal Metastases Prognostic Surgical

Score) (Simkens et al., 2016) zu nennen. Diese Scores haben in weiterer Folge dazu beigetragen, die Behandlungsqualität zu verbessern und Patienten mit einem „günstigen“ Befallsmusters einer maximalen Chirurgie zuzuführen sowie gleichzeitig auch die Patienten mit schlechter Prognose vor zu ausgedehnten und morbiditätsträchtigen Operationen zu bewahren.

Diese Entwicklungen zeigen, in welchem Ausmaß sich der Bogen in den letzten 30 Jahren gespannt hat und wie sich die chirurgischen Möglichkeiten verändert und weiterentwickelt haben. Eine potente Chirurgie, welche sich durch eine gute Patientenselektion und -vorbereitung flankiert von einer guten interdisziplinären onkologischen Zusammenarbeit auszeichnet, kann Patienten zu einer Kuration verhelfen. Ein exemplarisches Beispiel hierfür stellt die Therapie des Pseudomyxoma peritonei sowie des malignen peritonealen Mesothelioms dar, bei der die maximale Zytoreduktion in Kombination mit einer intraoperativ applizierten hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) derzeit als therapeutischer Goldstandard gilt (Lim et al., 2024). Die gesamte Entwicklung zeigt aber auch, wie eine ehemals experimentelle Therapie im Verlauf der letzten Jahrzehnte nun für verschiedene Tumorentitäten als Therapieoption im klinischen Alltag etabliert werden konnte.

## **1.2. Meilensteine in der Therapieevolution**

Die Erkenntnisse der chirurgischen Gesellschaft zum Thema peritoneale Metastasierung, maximale Zytoreduktion, HIPEC und PCI lassen sich in die 80iger Jahre des letzten Jahrhunderts zurückverfolgen. Der amerikanische Chirurg J.S. Spratt konnte 1980 in einer tierexperimentellen Studie erstmalig zeigen, dass eine Perfusion des Abdomens von Hunden mit Hilfe eines eigenen Infusionssystems technisch möglich war und es in diesem Versuchsaufbau zu keinen tödlichen hyperthermie-assoziierten Zwischenfällen kam (Spratt et al., 1980b). Aufgrund der Schlussfolgerungen der Autoren, dass sich eine sichere Anwendbarkeit und keine Todesfälle im Tierexperiment nachweisen ließen,

wurde noch im selben Jahr eine hypertherme intraabdominelle Chemotherapie (HIPEC) - die erste in der Literatur beschriebene - bei einem 35-jährigen Mann mit einem Pseudomyxoma peritonei durchgeführt. Als Chemotherapeutikum wurde Thiotepa verwendet, ein seit den 1950iger Jahren bekanntes alkylierendes Chemotherapeutikum. Den postoperativen Verlauf beschrieben die Autoren als unkompliziert (Spratt et al., 1980b), (Spratt et al., 1980a). Dieser erstmalig beschriebene Versuchsaufbau einer HIPEC am Menschen war der Startschuss für eine Reihe weiterer intraabdomineller Versuche. Retrospektiv gesehen stellten diese ersten Experimente somit den Beginn einer Etablierung und Integration dieser Therapie im Rahmen des onkologischen Gesamtkonzepts dar. Im nächsten Versuchsaufbau, der bei zehn mit therapierefraktären Ovarialkarzinomen durchgeführt wurde, erfolgt eine sequentielle normotherme Spülung der Abdominalhöhle mit Doxorubicin, einem zytotoxischen Anthracyclin (Ozols et al., 1982). Als Co-Autor dieser Publikation erschien hier erstmalig Paul Sugarbaker, der Pionier der Therapie der peritonealen Metastasierung. Die Autoren dokumentierten einen postoperativen Rückgang der Aszitesmengen bei den Patientinnen und somit eine erste Symptomverbesserung im Rahmen der onkologischen Therapie. Im Rahmen dieser erstmalig dokumentierten Serie erfolgte lediglich die intraabdominelle Chemotherapie mit dem Hintergedanken, die peritoneale Tumormasse besser zu adressieren. Eine chirurgische Intervention im heutigen Sinne mit einer Zytoreduktion des Tumorbefalls wurde im Rahmen dieser Serie noch nicht durchgeführt.

In den weiteren Jahren wurden zu Beginn vor allem in den USA, im weiteren Verlauf dann auch im Rest der Welt, eine ganze Reihe an Publikationen zum Thema maximale Zytoreduktion und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie durchgeführt und publiziert (Sugarbaker, 1999). Die Anstrengungen und Errungenschaften von Paul Sugarbaker haben unter anderem dazu geführt, dass die maximale Zytoreduktion und hypertherme intraoperitoneale Chemotherapie beispielsweise für das Pseudomyxoma peritonei (PMP) und das maligne peritoneale Mesotheliom heutzutage als Goldstandard in der Therapie angesehen werden (Lim et al., 2024), (Lurvink et

al., 2021) und somit die Weiterentwicklung der onkologischen Chirurgie nachhaltig geprägt wurde.

### **1.3. Physiologie und Pathophysiologie des Peritoneums**

Das Peritoneum, welches alle intraabdominellen Organe und die innere Bauchhöhle überzieht, ist eine komplex aufgebaute seröse Haut, welche nicht nur für den Stofftransport und -austausch verantwortlich ist, sondern auch eine Barrierefunktion aufweist. Neben den intraabdominell gelegenen Organen überzieht das Peritoneum auch das Mesenterium sowie den Innenraum des Abdomens und kann somit in ein parietales und ein viszerales Peritoneum untergliedert werden. Eine weitere elementare Funktion dieser serösen Häute ist es, dass sie eine Art Verschiebeschicht zueinander sind. Somit gewährleisten sie das Hin- und Hergleiten intestinaler Strukturen, welches zum Beispiel im Rahmen der physiologischen peristaltischen Wellen auftreten kann. Die Basis hierfür ist die von den Mesothelzellen produzierte Glykokalyx (Cortes-Guiral et al., 2021). Die Oberfläche des Peritoneums einer erwachsenen Frau wird auf etwa 1,7 m<sup>2</sup> geschätzt – ein Wert, der sich durch das Vorhandensein von über 300 Mikrovilli pro einzelner Mesothelzelle deutlich erhöht (Albanese et al., 2009). Diese enorme Oberflächenvergrößerung ist von besonderer Bedeutung für die Wirksamkeit intraperitoneal applizierter Chemotherapeutika. Gleichzeitig kommt der Barrierefunktion des Peritoneums eine entscheidende Rolle zu, insbesondere bei Substanzen mit höherem Molekulargewicht. Diese können die Peritonealschichten nur eingeschränkt durchdringen, was den Übertritt in subperitoneale Strukturen hemmen und damit die zytostatische Aktivität intraperitoneal verabreichter Wirkstoffe verringern kann. Eine weitere wichtige Funktion des Peritoneums ist die immunologische Aktivität. Die Peritonealzellen gelten hier als erste Verteidigungslinie gegen Krankheitserreger (Cortes-Guiral et al., 2021). Vor allem die Aufrechterhaltung eines chemotaktischen Zytokingradienten (vor allem IL-6, IL-8, IL-10) spielt hierbei eine Rolle (Cortes-Guiral et al., 2021). Parallel dazu trägt auch die Expression der Mesothelzellen von Toll-like-Rezeptoren im Rahmen der angeborenen Immunität zu dieser Funktion bei. Zusätzlich zur humoralen und der zellulären Abwehr spielen

sogenannte „Milky spots“ – also lymphatische Aggregate im großen Netz (Omentum majus) – eine wichtige Rolle bei der Immunüberwachung sowie dem Durchtritt von Partikeln bzw. Tumorzellen (Okabe, 2024).

Der histologische Aufbau des Peritoneums ist komplex und die Interaktionen und die Funktionsweise der einzelnen Elemente des Peritoneums stellen auch die Grundlage für die Entwicklung der peritonealen Metastasierung dar. Die Pathophysiologie der peritonealen Metastasierung benötigt die Kapazität bzw. die Interaktion von gewissen Parametern und Strukturen. Die erste Grundvoraussetzung allerdings hat per se nichts mit dem Peritoneum oder dessen Eigenschaften zu tun. Unabhängig vom Peritoneum können gastrointestinale oder gynäkologische Tumoren – meist infolge eines E-Cadherin-Verlusts – die Fähigkeit entwickeln, einzelne Tumorzellen vom Primärtumor abzulösen (Cortes-Guiral et al., 2021). Dieser Vorgang allein führt jedoch noch nicht zur manifesten peritonealen Metastasierung. Vielmehr entsteht diese erst durch eine komplexe Interaktion der freien Tumorzellen mit spezifischen Oberflächenmolekülen der Mesothelzellen. Eine zentrale Rolle spielen dabei insbesondere die Moleküle VACM-1, ICAM-1 und PECAM-1 (Jonjic et al., 1992). Durch eine mechanische Schädigung eines Verbandes aus Mesothelzellen bzw. durch die Aktivität von MMPs (Metalloproteasen) kommen die interagierenden Tumorzellen mit subperitonealen Strukturen in Verbindung und fördern dadurch das Zellwachstum sowie die Adhäsivität.

Nach dem Eintritt in die Peritonealhöhle müssen diese freigesetzten Tumorzellen an der mesothelialen Oberfläche anhaften und lokale Mikromilieus ausnutzen, um zu überleben und proliferieren zu können. Dabei spielen die Mesothelzellen selbst, lösliche Mediatoren wie Zytokine und Wachstumsfaktoren sowie die Milky Spots des Omentum majus eine entscheidende Rolle bei der Förderung der Tumorzelladhäsion und der Modulation der Immunantwort (Sugarbaker, 2007) (Lengyel, 2010). Die Interaktion mit der submesothelialen extrazellulären Matrix und die Induktion mesothelialer Veränderungen – beispielsweise einer mesothelial-mesenchymalen Transition – erleichtern zusätzlich die Invasion in das Peritoneum. Insgesamt entsteht so ein dynamischer Prozess, der die initiale

Dissemination in ein stabiles peritoneales Tumorwachstum überführt (Kanda and Kodera, 2016). Darüber hinaus ist bekannt, dass bestimmte anatomische Gegebenheiten, wie die Schwerkraftabhängigkeit der Peritonealflüssigkeit oder die Bewegungsmuster der Peristaltik, eine relevante Rolle bei der Verteilung von freien Tumorzellen innerhalb der Peritonealhöhle spielen (Ren et al., 2022), (Solass et al., 2016). An bestimmten Stellen der Peritonealhöhle, wie z.B. im kleinen Becken, in der parakolischen Rinne oder unterhalb des Zwerchfells lagern sich frei zirkulierende Tumorzellen bevorzugt ab. Zusätzlich zu den anatomischen Aspekten spielt auch das peritoneale Mikromilieu eine entscheidende Rolle bei der Tumorentwicklung, da hypoxische Bedingungen und lokale pH-Veränderungen das invasive Wachstum und die Therapieresistenz der Tumorzellen fördern können (Horie et al., 2024).

## 1.4. Primäre peritoneale Erkrankungen

Man kann die Erkrankungen des Peritoneums in primäre peritoneale Erkrankungen, bei denen die Erkrankung direkt peritoneal entsteht, und in die sekundär peritonealen Erkrankungen einteilen. Die sekundär peritonealen Erkrankungen kann man überdies nochmals hinsichtlich ihres Ursprungsortes unterteilen. Grundsätzlich lassen sich zwei Formen unterscheiden: Zum einen Tumorerkrankungen, die innerhalb der Peritonealhöhle entstehen und auch dort metastasieren – wie beispielsweise die Peritonealkarzinose eines Kolonkarzinoms. Zum anderen gibt es Tumoren, die außerhalb des Peritoneums ihren Ursprung haben, wie etwa das Mammakarzinom, und dennoch intraperitoneale Metastasen bilden können (Cortes-Guiral et al., 2021).

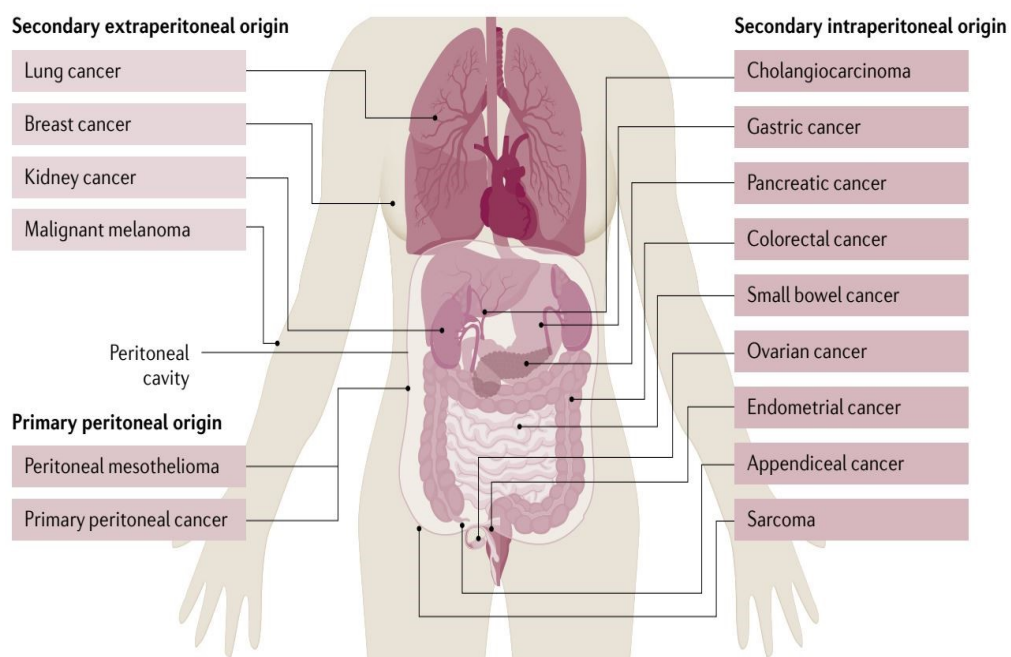


Abbildung 1 Überblick über primär und sekundär peritoneale Entitäten modifiziert nach (Cortes-Guiral et al., 2021)

Die chirurgisch-onkologische Herangehensweisen mit Zytoreduktion, HIPEC sowie den verschiedenen Chemotherapie-regimen in Abhängigkeit der Histologie sind sehr heterogen. Aus diesem Grund resultieren daraus unterschiedliche kurative Optionen bzw. die allgemeine Prognose der Patienten mit einer

peritonealen Tumormanifestation ist sehr heterogen. Im Folgenden soll ein kurzer chirurgisch orientierter Überblick hinsichtlich der groben Unterschiede gegeben werden.

#### **1.4.1. Primär peritoneales Karzinom**

Das primäre peritoneale Karzinom (PPC) ist eine seltene maligne Erkrankung, die histologisch und pathogenetisch dem hochgradigen serösen Ovarialkarzinom (HGSOC) sehr ähnlich ist, sich jedoch primär im Peritoneum entwickelt (Goodman and Shvetsov, 2009). Es wird angenommen, dass das PPC aus mesothelialen Vorläuferzellen des Peritoneums oder aus extraovariellem Epithel entsteht. Diese Tumorform betrifft hauptsächlich postmenopausale Frauen und zeigt eine hohe Affinität zur Peritonealoberfläche, ohne dass histologisch ein primärer Ovarialtumor nachweisbar ist (Liu et al., 2011), (Yun and Bae, 2016). Aufgrund der histologischen Ähnlichkeit mit dem Ovarialkarzinom ist die tatsächliche Inzidenz des PPC schwer zu bestimmen. Schätzungen zufolge zeigt sich bei etwa 7–15 % der Patientinnen, bei denen initial ein Ovarialkarzinom vermutet wird, im weiteren Verlauf letztlich ein primäres Peritonealkarzinom (PPC) als eigentliche Diagnose (Yun and Bae, 2016), (Roh et al., 2007) .

Therapeutisch hingegen wird das PPC analog zum fortgeschrittenen Ovarialkarzinom behandelt. Die Standardbehandlung umfasst eine maximale chirurgische Zytoreduktion (CRS) gefolgt von einer systemischen platinhaltigen Chemotherapie, meist mit Carboplatin und Paclitaxel. Die komplette makroskopische Tumorentfernung im Rahmen der Zytoreduktion ist der wichtigste prognostische Faktor. Allerdings gibt es für das PPC - wie auch für das Ovarialkarzinom - keine eindeutig definierten PCI Cut-offs, bis wann ein chirurgisches Konzept onkologisch Sinn macht und somit die Patientinnen von einer Zytoreduktion profitieren (Yun and Bae, 2016). In ausgewählten Fällen kann die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) nach zytoreduktiver Chirurgie (CRS – Cytoreductive surgery) angewendet werden. Grundsätzlich wird jedoch die HIPEC - analog zur HIPEC beim Ovarialkarzinom - beim PPC

kritisch gesehen. Dennoch wurde bereits in kleineren Fallserien, beispielsweise von Bakrin et al, durchaus positive Langzeitergebnisse mit 5-Jahres-Überlebensraten von knapp 50% veröffentlicht (Bakrin et al., 2013) .

Dennoch ist die Prognose des PPC mit einer medianen Überlebenszeit von 12-24 Monaten insgesamt ungünstig. Die Prognose hängt maßgeblich von der individuellen Tumorbiologie und somit dem Ansprechen auf die Therapie und dem erreichten Resektionsstatus der Zytoreduktion ab (Rassy et al., 2020).

#### **1.4.2. Malignes peritoneales Mesotheliom**

Das maligne peritoneale Mesotheliom (MPM) ist eine ebenfalls sehr seltene primär peritoneale Erkrankung. Das MPM ist in vielen Fällen mit einer Asbestexposition assoziiert und macht etwa 30 % aller Mesotheliome aus (Mohamed and Sugarbaker, 2002). Zwischen dem Ausbruch der Erkrankung und der zugrunde liegenden Asbestexposition kann im Einzelfall eine Latenzzeit von 20-40 Jahren liegen. Zur Klassifikation kann man das MPM in drei verschiedene Subtypen unterteilen: das epitheloide Mesotheliom, das sarkomatoide Mesotheliom und die biphasische Variante (eine Kombination aus beiden).

Der epitheloide Subtyp ist die häufigste Entität und macht etwa 50–70 % aller Fälle aus. Er weist die beste Prognose auf, da dieser Subtyp sowohl auf Chemotherapie als auch auf chirurgische Verfahren am besten anspricht. Der sarkomatoide Subtyp ist seltener (ca. 10–20 % der Fälle), jedoch mit einer aggressiveren Biologie und somit ist dieser Subtyp mit einer schlechteren Prognose verbunden. Der biphasische Subtyp zeigt sowohl epitheloide als auch sarkomatoide Komponenten und hat eine intermediäre Prognose (Cerruto et al., 2006).

Die Standardbehandlung des MPM umfasst eine multimodale Therapie. Die chirurgische Resektion in Kombination mit einer HIPEC hat sich als die effektivste Therapie für selektionierte Patienten erwiesen. Insbesondere bei epitheloiden

Tumoren mit einer niedrigeren Tumorlast (PCI <20) stellt CRS mit HIPEC den therapeutischen Goldstandard dar (Sugarbaker et al., 2003). Systemische Chemotherapie mit Pemetrexed und Cisplatin ist die primäre Behandlungsoption für Patienten, die nicht für CRS/HIPEC in Frage kommen (Sugarbaker et al., 2003). Immuntherapeutische Ansätze mit Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Nivolumab, Ipilimumab) werden zunehmend untersucht und könnten zukünftig eine Rolle in der Behandlung von MPM spielen (Nunez-Rocha et al., 2025)

Als eine absolute Kontraindikation für ein chirurgisches Vorgehen zur Resektion des MPM gilt das Vorliegen einer sarkomatoiden Histologie, da auch die wenigen Fälle, welche technisch aufgrund des intraperitonealen Befallsmusters operabel gewesen wären, aufgrund der aggressiven Tumorbilogie nicht von diesem Vorgehen profitieren (Kusamura et al., 2021). Relative Kontraindikationen für ein chirurgisches Vorgehen sind der biphasische Subtyp mit einem Ki-67 >9% sowie das Vorliegen eines PCI von 17 oder mehr Punkten. Ki-67 ist ein zelluläres Protein, welches als Marker für die Zellteilung verwendet wird. Bei Patienten mit präoperativ positiven Selektionskriterien und somit durchgeführter CRS, welche postoperativ jedoch Risikostigmata zeigen (CC-1; N+, postoperativ histologisch detektierte biphasische/sarkomatoide Komponente oder Ki-67 >9%), kann im anschließenden interdisziplinären Tumorboard eine adjuvante Systemtherapie diskutiert werden (Nunez-Rocha et al., 2025).

Patienten mit epithelioidem MPM, die eine erfolgreiche CRS/HIPEC erhalten, haben eine mediane Überlebenszeit von über 50 Monaten (Sugarbaker and Chang, 2017), während die Prognose für sarkomatoide Subtypen mit ca. 12-15 Monaten deutlich schlechter ist (Ma and Zhang, 2022).

## **1.5. Sekundäre peritonealen Erkrankungen**

Analog zu einem primär peritonealen Befall, wie in 1.4. beschrieben, können nahezu auch alle Tumorentitäten sekundär das Peritoneum betreffen und somit Teil eines viszeralchirurgischen Therapiekonzepts werden. Jede der folgenden Entitäten sollen heutzutage im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards ein interdisziplinär abgestimmtes Therapiekonzept erhalten.

### **1.5.1. Magenkarzinom**

Die peritoneale Metastasierung beim Magenkarzinom stellt eine der häufigsten und gleichzeitig auch prognostisch ungünstigsten Manifestationsorte einer Metastasierung dar. Bereits bei der Erstdiagnose weisen je nach Literaturangabe 10-43% der betroffenen Patienten eine Peritonealkarzinose vor. Die durchschnittliche Überlebensrate mit alleiniger Chemotherapie liegt im Durchschnitt bei 6-12 Monaten.

Die aktuell verfügbaren Daten zur chirurgischen Herangehensweise beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom spiegeln die Tatsache wider, dass im Vergleich zum peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinom, der „therapeutische“ PCI-Korridor, bei dem die Patienten tatsächlich auch von einer chirurgischen Herangehensweise mittels Zytoreduktion profitieren, deutlich niedriger ist. Eine Studie aus Frankreich, welche >150 Patienten eingeschlossen hatte, konnte zeigen, dass die Patientensubgruppe mit einem sehr limitierten PCI (<6) von einem aggressiven dualen Ansatz, bestehend aus CRS und HIPEC profitieren kann (Glehen et al., 2010). Die Frage, ob bei technisch möglicher Resektabilität des peritonealen Befundes eine Resektion vorgenommen werden sollte, konnte in dieser Studie klar mit „Nein“ beantwortet werden. Trotz der Tatsache, dass bei Patienten technisch gesehen eine makroskopische CC-0 Resektion durchgeführt werden konnte, lebte kein Patient länger als sechs Monate nach der Indexoperation. Diese Ergebnisse wurden auch durch andere Gruppen bestätigt (Yonemura et al., 2010), (Yonemura et al., 2012).

Diese doch relativ ernüchternden Daten zeigen klar, dass sich lediglich eine sehr kleine Patientenpopulation (PCI <6, keine Siegelringhistologie, die CC-0 Resektion sowie das Ansprechen auf einer pseudo-neoadjuvante Therapie) beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom für das Konzept aus CRS und HIPEC qualifizieren. Die peritoneal metastasierten Patienten mit systemischer Therapie bekommen standardmäßig ein Platin-Derivat kombiniert mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin. Je nach Studie werden hier allerdings nur mediane Überlebensraten von unter zwölf Monaten angegeben. Die ausgesprochen schlechte Prognose zeigt sich auch durch eine 5-Jahresüberlebensrate von <5%.

### **1.5.2. Ovarialkarzinom**

Das Ovarialkarzinom ist mit Sicherheit der Tumor, in dessen natürlichem Krankheitsverlauf das Auftreten einer peritonealen Metastasierung am tiefsten verwurzelt ist. Trotz überzeugender Daten zum Benefit durch CRS und HIPEC wird in der aktuellen S3-Leitlinie (Geburtshilfe, 2022) der Nutzen der additiven HIPEC als nicht ausreichend angesehen und somit diese als negativ bewertet (van Stein et al., 2021).

Die aktuellste und hochwertigste Studie mit überzeugenden Ergebnissen zum peritoneal metastasierten Ovarialkarzinom ist die Studie von van Driel et al (van Driel et al., 2018). Hierbei handelte es sich um eine multizentrische Phase-III-Studie, welche sowohl ein prolongiertes Gesamt- als auch rezidivfreies Überleben zeigen konnte. Besonders bemerkenswert war hierbei die standardisierte Durchführung der HIPEC mit Cisplatin 100mg/m<sup>3</sup> über 90 Minuten bei normothermer Perfusion, was maßgeblich zur Homogenität der Studienergebnisse beigetragen hat. Zudem wurde in der Studie klar gezeigt, dass Patientinnen mit optimaler Tumorreduktion (<1cm) – also einem CC-0 oder einem CC-1 Status - am meisten von einer Zytoreduktion profitieren.

Intraoperativ sollte eine makroskopische Tumorentfernung angestrebt werden, da dies, wie in der DESKTOP-1-Studie dargelegt wurde, der prognostisch wichtigste Faktor ist. (Harter et al., 2009)

Bis heute gibt es keine prospektiv festgelegte PCI-Grenze, bis zu welcher ein dualer Ansatz bestehend aus CRS und HIPEC onkologisch Sinn macht. Kleinere retrospektive Arbeiten haben sich jedoch diesem Feld gewidmet und haben einen möglichen Cut-off von 12-15 Punkten herausgearbeitet. Diese PCI-Grenze darf und sollte aufgrund der kleinen heterogenen Kollektive jedoch mit äußerster Vorsicht interpretiert werden und die zentrale Rolle spielt weiterhin die individuelle Patientenkonstellation und das intraoperative Befallsmuster bzw. die technische Operabilität. (Zanon et al., 2004), (Di Giorgio et al., 2008), (Cotte et al., 2007).

### **1.5.3. Pseudomyxoma peritonei**

Das Pseudomyxoma peritonei (PMP) ist ebenfalls ein sehr seltenes Krankheitsbild (Patrick-Brown et al., 2021). Die häufigste Ursache für ein PMP ist ein muzinöses Adenokarzinom oder eine low-grade muzinöse Neoplasie (LAMN) der Appendix. Die Kombination aus CRS und HIPEC, stellt – wie auch beim MPM - den Goldstandard in der Therapie des PMP dar. Im Gegensatz zu anderen genannten peritoneal metastasierten Tumorentitäten zeigt sich beim PMP auch eine wesentlich bessere Prognose bei nicht vollständiger Zytoreduktion und es profitieren somit auch Patienten nach einem Tumor-Debulking (CC-2-Resektion). Gleichzeitig können jedoch Patienten mit einem low-grade PMP und makroskopisch kompletter Tumorresektion (CC-0-Status) 10-Jahresüberlebensraten zwischen 80% und 90% erreichen (Govaerts et al., 2021), (Smeenk et al., 2007), (Dineen et al., 2015) .

#### **1.5.4. Kolorektales Karzinom**

Nach der Vorstellung und dem groben Überblick über die wichtigsten primären und sekundär peritonealen Tumorentitäten folgt abschließend in diesem Kapitel das kolorektale Karzinom. Aufgrund seiner hohen Inzidenz in der Gesamtbevölkerung sowie der zunehmend früheren Erstmanifestation zeigt sich das kolorektale Karzinom in absoluten Zahlen als die häufigste Ursache einer peritonealen Metastasierung (Klaver et al., 2012) (Ravn et al., 2020). Je nach Literatur zeigen bis zu 20% der Patienten mit kolorektalem Karzinom bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Fernmetastasen, wobei etwa 4-5% eine peritoneale Metastasierung als synchrone Manifestation beschrieben wird (Franko et al., 2012) (Segelman et al., 2012, Mendoza-Moreno et al., 2022). In Kombination mit der Tatsache, dass die Peritonealkarzinose hinsichtlich der 5-Jahresüberlebensrate bei diesen Patienten den signifikantesten Einfluss auf das Überleben hat, ergibt sich alleine daraus die Notwendigkeit, auch im peritoneal metastasierten Zustand ein interdisziplinäres kuratives Konzept zu erarbeiten. Folglich beziehen sich auch in den letzten Jahren die meisten Studien zu peritoneal metastasierten Erkrankungen auf das kolorektale Karzinom und hierbei vor allem auf das Kolonkarzinom. Die Evidenzlage bezüglich positiver und negativer Selektionskriterien ist hier am umfangreichsten und auch am besten untersucht (Li et al., 2022). Folgende Kriterien sollte bei Patienten, welche für eine CRS und HIPEC in Frage kommen, vorliegen: PCI <17 (Bakrin et al., 2013), (Goere et al., 2015), keine siegelringzellige Histologie (van Oudheusden et al., 2015) und kein ausgedehnter und somit nicht resektabler Befall am Dünndarm, außerdem kein Befall des Retroperitoneums sowie des Ligamentum hepatoduodenale und abschließend das Fehlen einer RAS/RAF-Mutation (Schneider et al., 2018).

Die Studie von Schneider et al. (Schneider et al., 2018) konnte zeigen, dass abseits des peritonealen Tumorausmaßes, das Vorliegen der BRAF-Mutation der größte negative Prädiktor für das Gesamtüberleben war. Trotz dieser Ergebnisse existieren aktuell noch zu wenige Daten über den wahren Impact einer BRAF-Mutation und Patienten, welche sich sonst für eine CRS und HIPEC

qualifizieren würden, sollten nicht aufgrund einer BRAF-Mutation von der chirurgischen Therapie ausgeschlossen werden.

Die rezent publizierte PRODIGE-7-Studie zeigte jedoch keinen Überlebensvorteil für eine Kurzeit- und Hochdosis-HIPEC mit Oxaliplatin nach CRS (Quenet et al., 2021) . Die Daten müssen jedoch sehr vorsichtig interpretiert werden, da neben statistischen Mängeln bzgl. der Fallzahlkalkulation und des sehr langen Rekrutierungszeitraumes eine Vielzahl an Patienten mit einem PCI>17 und mit Siegelringzellhistologie eingeschlossen wurden.

Nicht nur in der therapeutischen, sondern auch in der prophylaktischen Situation wurde eine Reihe an Studien beim kolorektalen Karzinom durchgeführt. Die PROPHYLOCHIP (Goere et al., 2020) und die COLOPEC-Studie (Klaver et al., 2019) zeigten in der Hochrisiko-Situation keinen Vorteil einer prophylaktisch durchgeführten HIPEC (Steffen et al., 2020).

## 1.6. Patientenselektion

Unabhängig von der Tumorentität der peritonealen Metastasierung ist das Fundament für den Erfolg bei der onkologischen Behandlung mittels CRS und HIPEC - bei gleichzeitig einem vertretbar geringen Risiko für Morbidität und Mortalität - eine adäquate Patientenselektion. Die folgende Abbildung von Piso (Piso et al., 2009) gibt am Beispiel kolorektaler Peritonealkarzinose einen Überblick über vier übergeordnete Bereiche, die es zu berücksichtigen gilt: Patientencharakteristika, Tumorcharakteristika, Zentrumserfahrung und Einschätzung ob eine komplette Zytoreduktion möglich ist. Mit den jeweiligen Unterpunkten werden die vier übergeordneten Einflussfaktoren noch näher spezifiziert. In Anbetracht all dieser Aspekte muss interdisziplinär im Tumorboard die sinnvollste onkologische Option diskutiert werden und die Vorgehensweise mit den jeweiligen Risiken mit den Patienten individuell im Aufklärungsgespräch besprochen werden.

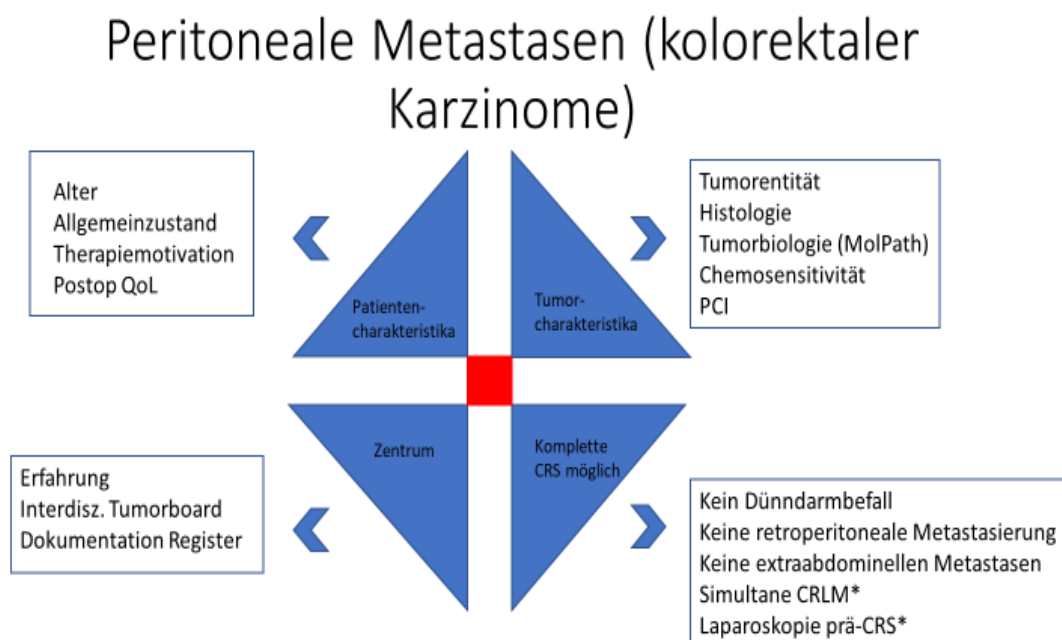


Abbildung 2 Patientenselektion modifiziert nach Piso (Piso et al., 2009)

## **1.7. Problem- und Fragestellung**

Das führende Problem für Patienten mit malignen peritonealen Erkrankungen ist die Tatsache, dass präoperativ keine verlässliche Einschätzung der Operabilität – also einer erfolgreichen Zytoreduktion - abgegeben werden kann. Die in der Einleitung bisher erwähnten und vorgestellten Scores dienen lediglich dazu, Patienten postoperativ in prognostische Gruppen hinsichtlich des postoperativen Verlaufs bzw. des Outcomes einzuteilen. Um diesen Umstand zu adressieren, soll ein Score vorgestellt und beleuchtet werden, welcher versucht, dieses diagnostische Dilemma zu knacken und bereits präoperativ eine Aussage zu treffen.

In dieser Promotionsarbeit soll nun der PROP-Score (Yong et al., 2019) am eigenen Patientenkollektiv retrospektiv evaluiert werden. Der Cut-off von 6 Punkten soll als Schwellenwert einer nicht durchführbaren maximalen Zytoreduktion analysiert werden. Des Weiteren soll analysiert werden, ob der PROP-Score auch zur Differenzierung zwischen CC-0 und CC-1 herangezogen werden kann.

Folgende Fragestellung sollen adressiert werden:

- 1) Waren alle Patienten mit einem PROP-Score <6 operabel?
- 2) Konnte der PROP-Score zwischen CC-0 und CC-1 Status unterscheiden?
- 3) Konnte der PROP-Score zwischen CC-1 und CC-2/3 unterschieden?
- 4) Korrelieren die PROP-Score Werte mit den PCI-Werten?

## **2. Patienten und Methoden**

Bevor die Datenerhebung gestartet wurde, wurde im Rahmen der Promotionsanmeldung bei der zuständigen Ethikkommission der Universität Tübingen die Projektskizze mit dem geplanten Ablauf vorgelegt. Im Rahmen des HIPEC Registers – in welche die Patienten ohnehin standardmäßig im Zuge der Sprechstundenvorstellung eingepflegt werden – sowie im Rahmen einer vorangegangenen Publikation liegt ein positives Votum (720/2017BO2) vor.

Alle in dieser Arbeit gezeigten intraoperativen Fotografien wurden an der Universitätsklinik Tübingen im Rahmen von eigenen Operationen angefertigt. Die betroffenen Patienten haben der anonymen Nutzung des Bildmaterials in der Promotion wie auch in potenziellen Vorträgen oder Veröffentlichungen in schriftlicher Form zugestimmt.

### **2.1. Patientenscreening und erhobene Parameter**

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv die klinischen Daten der Patienten ausgewertet, die im Zeitraum von 2012-2022 an der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen operiert wurden. Alle Patienten mit einer peritonealen Metastasierung auf dem Boden eines histologisch gesicherten Kolonkarzinoms, welches entweder in synchronem bzw. im metachronen Erkrankungssetting auftrat, wurden in die Analyse miteingeschlossen. Alleiniges Einschlusskriterium war die Tumorentität und das Vorliegen eines peritonealen Befalls und die damit einhergehende Entscheidung zur chirurgischen Versorgung mittels Zytoreduktion und HIPEC. Der Einschluss erfolgte unabhängig vom Umstand, ob im Rahmen der tatsächlichen OP dann eine CRS und HIPEC durchgeführt wurde oder ob intraoperativ aufgrund einer Inoperabilität oder einer zu hohen Tumorlast nur ein Tumor-Debulking ohne HIPEC durchgeführt wurde. Für die Recherche der im folgenden aufgelisteten Parameter wurde ausschließlich die digitalisierte

Patientenakte im SAP-System oder die bereits archivierten Daten im Onlinesystem 3-D der Studienpopulation genutzt.

#### Demografische Daten

- Alter
- Geschlecht
- ASA-Status (American Society of Anesthesiologists)
- ECOG Status Performance-Status

#### Tumorcharakteristika

- Zeitpunkt der Diagnose (synchron vs. metachron)
- TNM-Tumorstadium initial (Tumor, Node, Metastasis)
- Histologisches Grading des Karzinoms
- Lokalisation des initialen Tumors (rechtes Kolon, Kolon transversum, linkes Kolon)
- RAS- und RAF-Mutationsstatus mutiert oder Wildtyp

#### Primäre Behandlung

- Primäre Operation zur Entfernung des Tumors vor der geplanten Zytoreduktion
- Vorhandensein einer peritonealen Metastasierung während der primären Operation
- Präoperative Chemotherapie (ja/nein), wenn ja Anzahl der Zyklen und welches Therapeutikum
- Postoperative Chemotherapie (ja/nein)

#### Zytoreduktion und HIPEC – intraoperative Daten

- HIPEC-Typ (Art der Chemotherapie, Temperatur, Dauer)
- Durchführung einer Zytoreduktion ohne HIPEC oder nur explorative Operation
- Dauer der HIPEC
- Schnitt-Naht-Zeit

- Peritoneal Cancer Index (PCI) bei Zytoreduktion
- Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score)

#### Postoperative Ergebnisse und Follow-up

- Auftreten von Komplikationen
- Art der Komplikationen und Klassifikation nach Clavien-Dindo
- Notwendigkeit von Re-Operationen (Re-OPs)
- Mortalität (Tod als Komplikation, 30-Tage-Mortalität, 90-Tage-Mortalität)

#### Zusätzliche Faktoren speziell zur Bestimmung des PROP-Score

- Tumormarker: CEA (Carcinoembryonic Antigen), CA 19-9 (Carbohydrate Antigen 19- 9) präoperativ vor der Zytoreduktion
- Präoperative Befunde in der Schnittbildgebung (Vorhandensein von Aszites, „Omental Cake“, Dünndarm-Befall der peritonealen Metastasierung)
- klinische Aspekte des PROP-Scores in der körperlichen Untersuchung
  - a) geblähtes/meteoristisches Abdomen
  - b) tastbare Resistenz/Tumormasse bei der klinischen Untersuchung

## 2.2. Peritonealkarzinoseindex – PCI

Der PCI ist ein standardisierter Score zur Beschreibung und zum Vergleich der quantitativen intraperitonealen Tumorausdehnung. (Jacquet and Sugarbaker, 1996). Der Index kombiniert hierbei einerseits die Lokalisation des Befalls – beispielsweise epigastrisch oder in der Beckenregion – mit der andererseits relevanten lokalen Ausdehnung an den betroffenen Stellen. Das Abdomen wird zur Beurteilung in 13 Regionen unterteilt: zentral, rechts oben, epigastrisch, links oben, linke Flanke, links unten, Becken, rechts unten und die rechte Flanke. Außerdem kommt die Einteilung des Dünndarms dazu, bei dem zwischen oberem und unterem Jejunum und zwischen oberem und unterem Ileum unterschieden wird. In Abbildung 2 ist der entsprechende PCI-Bogen zur Dokumentation der einzelnen Werte dargestellt.

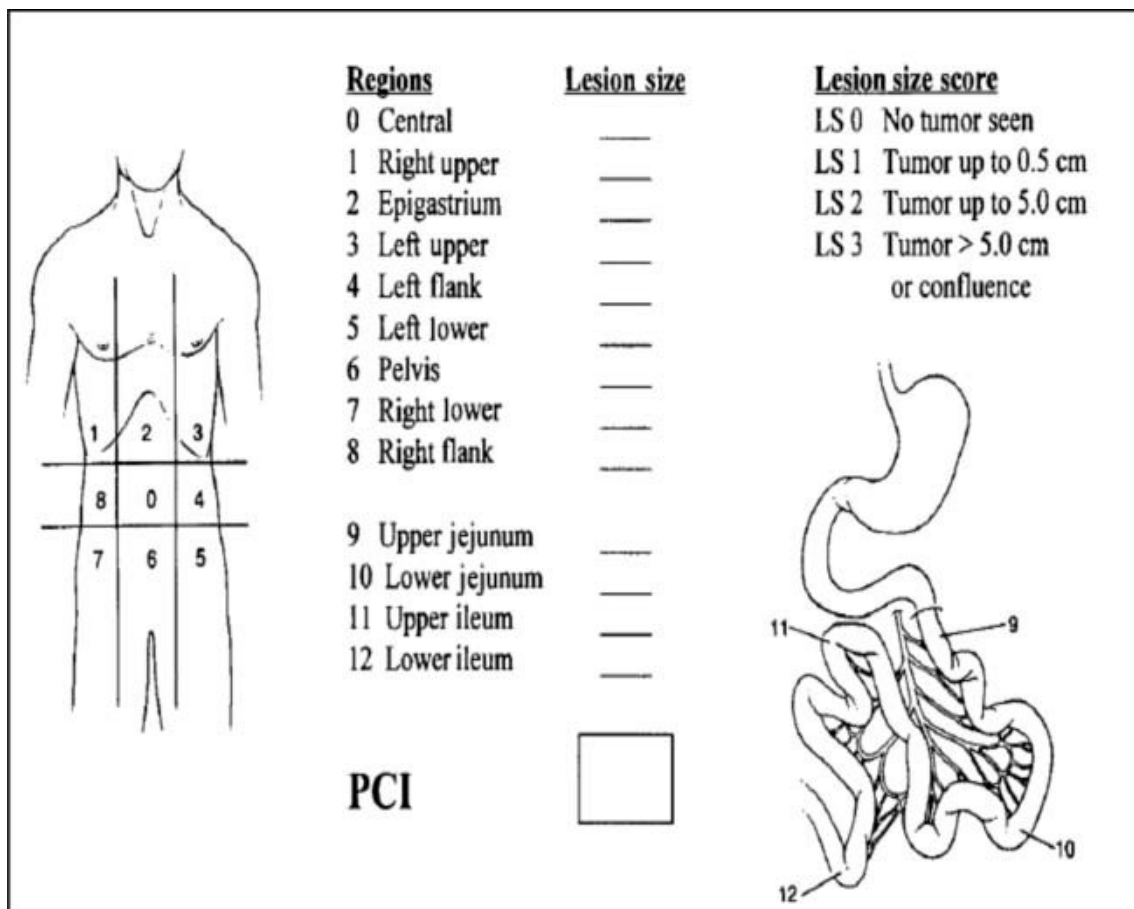


Abbildung 3 PCI-Bogen modifiziert nach Sugarbaker (Jacquet and Sugarbaker, 1996)

Für diese 13 Regionen der Peritonealhöhle werden Punkte verteilt. Zur genaueren Differenzierung wird dann nochmals die genaue Tumormenge bestimmt. Hier wird unterschieden zwischen 0 Punkten – also kein Tumor, eine Läsion < 0,5 cm ergibt 1 Punkt im Scoring, eine Läsion zwischen 0,5 und 5 cm Ausdehnung ergibt 2 Punkte und eine Ausdehnung des Tumors >5cm oder konfluierende Tumormassen ergeben dann 3 Punkte. So erhält man abschließend für alle 13 Regionen einen entsprechend zugeordneten Punktwert zwischen 0 Punkte und maximal 3 Punkten. In Summe ergeben sich dadurch PCI-Werte von minimal 0 Punkten und maximal 39 Punkten, wenn alle 13 Regionen eine maximale Tumorausdehnung mit 3 Punkten vorweisen. Die initiale Entwicklung des PCI war für die Exploration und Anwendung am offenen Abdomen publiziert. Heutzutage wird diese Form der Beschreibung einer peritonealen Tumorausbreitung auch im Rahmen von diagnostischen Laparoskopien angewendet. Auch beim Auftreten eines Zufallsbefundes einer peritonealen Metastasierung beispielsweise im Rahmen einer TAPP bei einer Leistenhernie kann das intraabdominelle Befallsmuster mit dem PCI standardisiert dokumentiert werden. Die folgenden Bilder zeigen verschiedene intraoperative Befallsmuster und Ausprägungen der peritonealen Metastasierung. In Abbildung vier zeigt sich im Rahmen der Laparoskopie eines linken Hemidiaphragmas eine Peritonealkarzinose an der ventralen Bauchdecke. Anhand der Größe bzw. der Länge der Instrumente – in diesem Fall der Faszange – kann man die Größe bzw. die Ausdehnung der Tumorknoten abschätzen und entsprechend im PCI-Bogen dokumentieren. Soweit in dieser Momentaufnahme ersichtlich, handelt es sich um mehrere kleinen Läsionen, welche auch nicht konfluierend sind, sodass man hier einen PCI von 1 klassifizieren würde. Technisch sind diese Läsionen an der ventralen Bauchwand mit einer lokalen Peritonektomie (Izquierdo et al., 2020) problemlos zu entfernen.

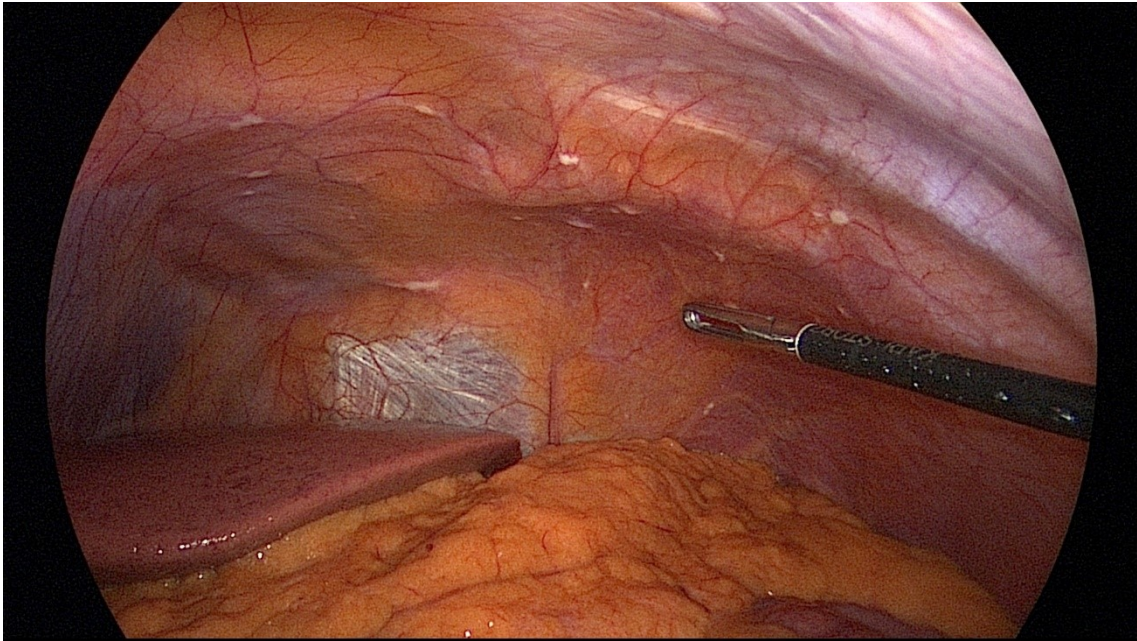


Abbildung 4 Laparoskopischer Blick auf das linke Hemidiaphragma

In der Abbildung 5 zeigt sich der laparoskopische Blick auf das rechte Hemidiaphragma. Die Ausschnitte der Leber wie auch des Omentum majus links unten im Bild sehen unauffällig aus. An der ventralen Bauchdecke zeigen sich ähnlich wie in Abbildung 4 die weißlichen PC-verdächtigen Veränderungen. Aufgrund der Größe  $> 0,5\text{cm}$  ist dieser Bereich mit 2 Punkten zu werten. Auch diese Läsionen lassen sich technisch mit einer Peritonektomie entfernen.

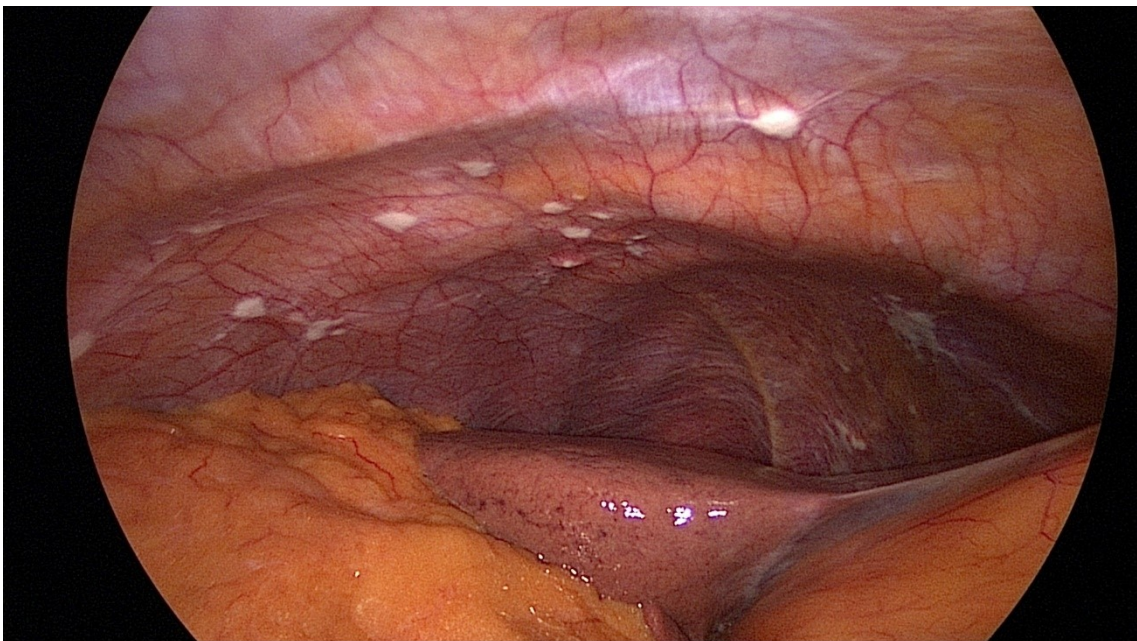


Abbildung 5 Laparoskopischer Blick auf das rechte Hemidiaphragma

In Abbildung 6 zeigt sich erneut in der laparoskopischen Sicht das Ligamentum falciforme von laterokaudal. Aufgrund der Größe der Läsion sind auch hier 2 Punkte zu vergeben.



Abbildung 6 Laparoskopischer Blick rechts vom ligamentum falciforme

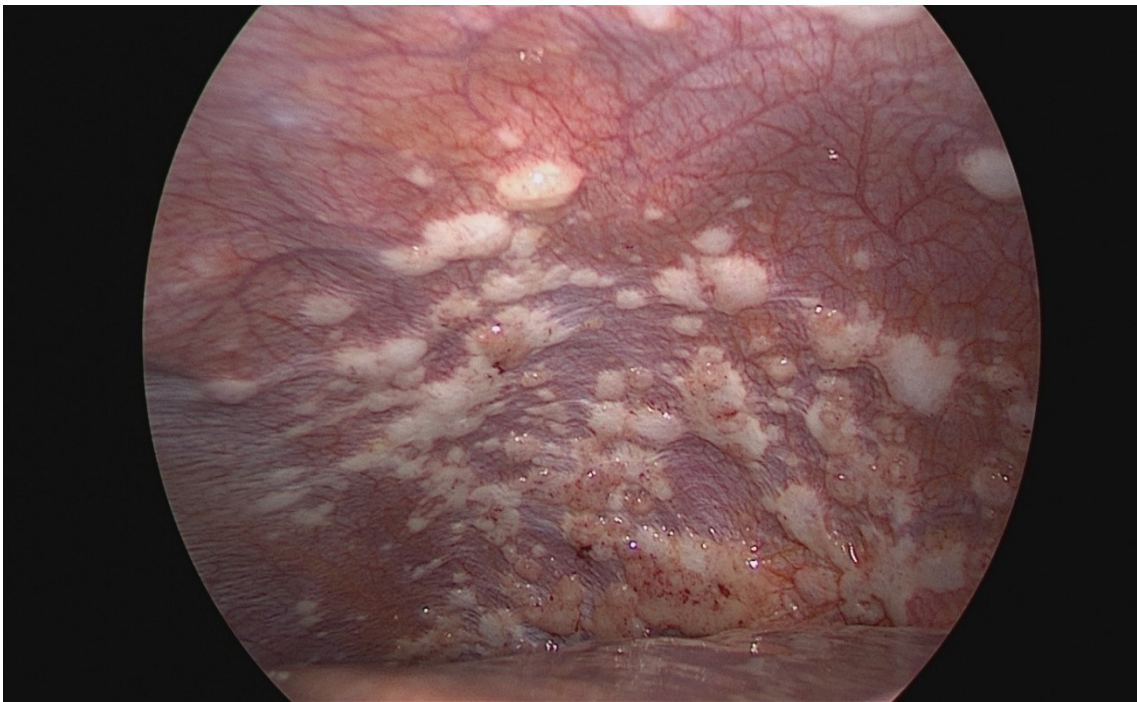


Abbildung 7 Laparoskopischer Blick rechte Flanke

In Abbildung 7 zeigt die laparoskopische Sicht den Blick auf die rechte Flanke. Es zeigt sich eindeutig eine konfluierende großflächige Verteilung der Peritonealkarzinose. Diese Ausbreitung bedeutet für die Region einen Punktwert von 3. Da – soweit im laparoskopischen Bild ersichtlich – nur das Peritoneum an dieser Stelle betroffen ist, kann auch dieser Bereich durch eine großflächige Peritonektomie komplett entfernt werden. In Abbildung 8 sieht man im Bild oben quer ein Stück Kolon (Nr. 2 im Bild) und in der Mitte des Bildes ein Dünndarmabschnitt (Nr. 3 im Bild) mit dem dazugehörigen Mesenterium (Nr. 1 im Bild). Im Bereich des Mesenteriums zeigen sich einzelne kleine knotige Veränderungen (in der Abbildung mit Pfeil markiert). Dieses Befallsmuster entspricht – wenn der restliche Abschnitt des Dünndarmsegments frei von größeren Tumorknoten ist – einem PCI von 1 und kann ebenfalls problemlos technisch im Rahmen der Zytoreduktion entfernt werden (Izquierdo et al., 2020).

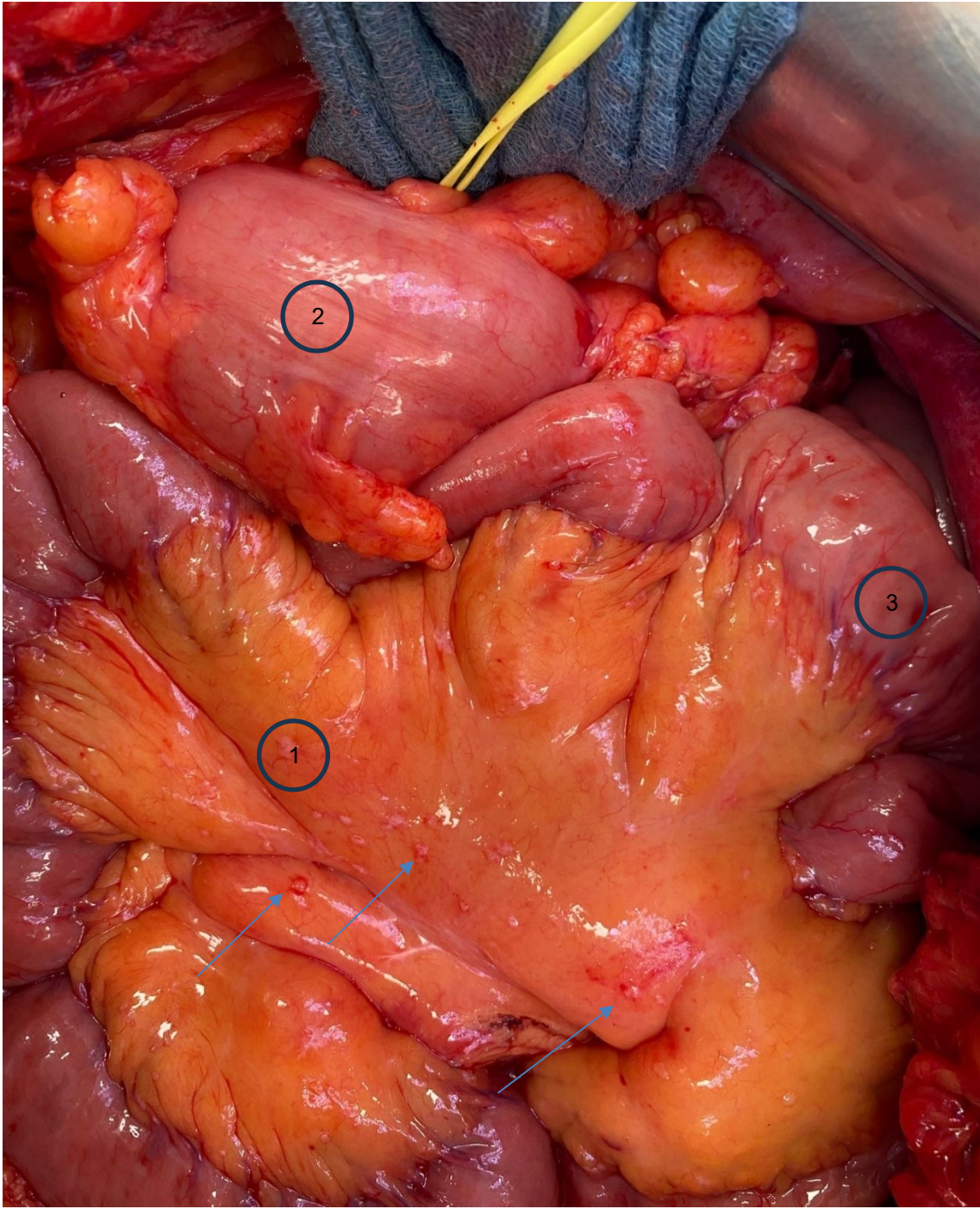


Abbildung 8 intraoperativer Situs bei einem Patienten mit Peritonealkarzinose

## 2.3. Chirurgisch technische Aspekte

### 2.3.1. Kurative Zytoreduktion

Die Patienten wurden alle direkt median laparotomiert und direkt offen exploriert. Es wurden teilweise extern zur PCI-Bestimmung oder Beurteilung des Ausmaßes vor der Zytoreduktion diagnostische Laparoskopien durchgeführt. Dies erfolgte aber alles im Vorfeld der Zytoreduktion in Tübingen. Bei der Operation selbst erfolgte eine Median-Laparotomie. Nach Durchtrennung der Hautschichten, Eröffnung der Faszie und des Peritoneums erfolgte immer zuerst die standardmäßige PCI-Bestimmung nach dem vier-Augen-Prinzip. Gemeinsam mit dem OP-Pflegepersonal wird der in Kapitel 2.2. gezeigte Bogen von Sugarbaker zur Dokumentation der Tumorverteilung ausgefüllt. Anschließend folgte bei technischer Operabilität die eigentliche Zytoreduktion. Zur Erreichung einer makroskopisch kompletten Zytoreduktion erfolgte gegebenenfalls die Resektion von anderen betroffenen Organen (Magen, Dünn-/Dickdarm, Milz, Pankreas, Rectum, minor-Leberresektionen mit höchstens zwei betroffenen Segmenten) sowie das Entfernen aller betroffenen Anteile des Peritoneums. Die Qualität bzw. das Ausmaß der chirurgischen Interventionen spiegelt sich im Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score) wider. Dieser Wert wird nach der abgeschlossenen Zytoreduktion intraoperativ festgelegt. Ein Wert von CC-0 bedeutet, dass kein sichtbarer Resttumor vorhanden ist. Bei einem CC-1-Status verbleiben lediglich Tumorknoten mit einem Ausmaß kleiner als 0,25 cm. Ein CC-2-Status entspricht Tumorresten mit einer Größe über 0,25 cm und weniger als 2,5cm, während ein CC-3-Status bedeutet, dass Knoten größer als 2,5 cm zurückbleiben.

Tabelle 1 CC-Score

CC-Score	Tumorausbreitung
CC-0	Kein makroskopischer Tumorrest

CC-1	Minimaler Tumorrest < 2,5mm
CC-2	Tumorrest >2,5mm <2,5cm
CC-3	Tumorrest > 2,5cm

### COMPLETENESS OF CYTOREDUCTION AFTER SURGERY (CC SCORE)

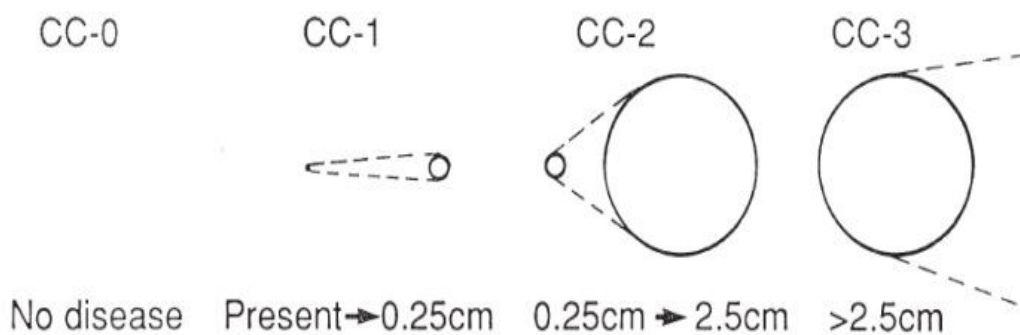


Figure 5. Completeness of cytoreduction CC-0 through CC-3.

Abbildung 9 Resektionsstatus nach Zytoreduktion modifiziert nach Sugarbaker (Jacquet and Sugarbaker, 1996)

### 2.3.2. HIPEC

Nach der vollständigen maximalen Zytoreduktion und der Rekonstruktion der gastrointestinalen Passage mit der Anlage von gegebenenfalls notwendigen Darmanastomosen wurde eine HIPEC für 30 bis 90 Minuten bei 42 °C unter Verwendung der geschlossenen Abdomen-Technik verabreicht. Hierfür wurden zwei zuführende und drei abführende Perfusionskatheter in die Abdominalhöhle eingebracht. Diese Perfusionskatheter wurden zuvor an der Spitze mit VAC-Schwämmen zur Oberflächenvergrößerung und Reduktion der Saugbelastung vernäht. Es erfolgte dann ein wasserdichter Hautverschluss mit einer fortlaufenden Hautnaht. Das verwendete Chemotherapeutikum wurde in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorerkrankung ausgewählt und war

bei dem Kollektiv in den ersten Jahren des untersuchten Zeitraums Oxaliplatin und im Zuge einer Therapieumstellung erfolgte ab 2021 die HIPEC mit Cisplatin. Nach Abschluss der HIPEC wurde der Bauchraum über die bereits eingebrachten Schläuche mit 3-5 l Ringerlösung gespült, um möglichst viel des chemotherapiehaltigen Perfusats aus der Bauchhöhle auszuwaschen. Im Anschluss wurde das zuvor provisorisch verschlossene Abdomen erneut geöffnet und die Perfusionskatheter wurden entfernt. Es erfolgte eine Kontrolle auf Bluttrockenheit im Bereich aller Dissektionsflächen sowie eine Kontrolle der angelegten Anastomosen. Grundsätzlich gibt es auch Zentren, welche die Anastomosen erst nach der HIPEC anlegen. Des Weiteren gibt es Zentren, welche das Abdomen direkt final verschließen. In unserem Zentrum erfolgte die Anlage der Anastomosen immer standardmäßig vor der HIPEC. Abschließend erfolgte der standardmäßige Verschluss der Bauchwandfaszie und der Bauchdecke mit der Anlage von Drainagen. Außerdem wurde nach Abschluss der HIPEC – wenn durch die Operation notwendig – ein protektives oder endständiges Stoma angelegt. In Abbildung 10 zeigt sich ein intraoperativer Situs nach der Zytoreduktion mit der HIPEC-Maschine im Hintergrund. Auf dem Situs liegt das bereits mit Spülflüssigkeit gefüllte Schlauchsystem, welches zur HIPEC-Maschine zieht. In der Abbildung 11 sieht man noch einmal die eingebrachten Spülkatheter mit den zu- bzw. abführenden Schläuchen. Zudem hatte der Patient bereits von einer vorangegangenen Operation ein Stoma, welches abgeklebt und belassen wurde.



Abbildung 10 verschlossener intraoperativer Situs mit aktuell laufender HIPEC

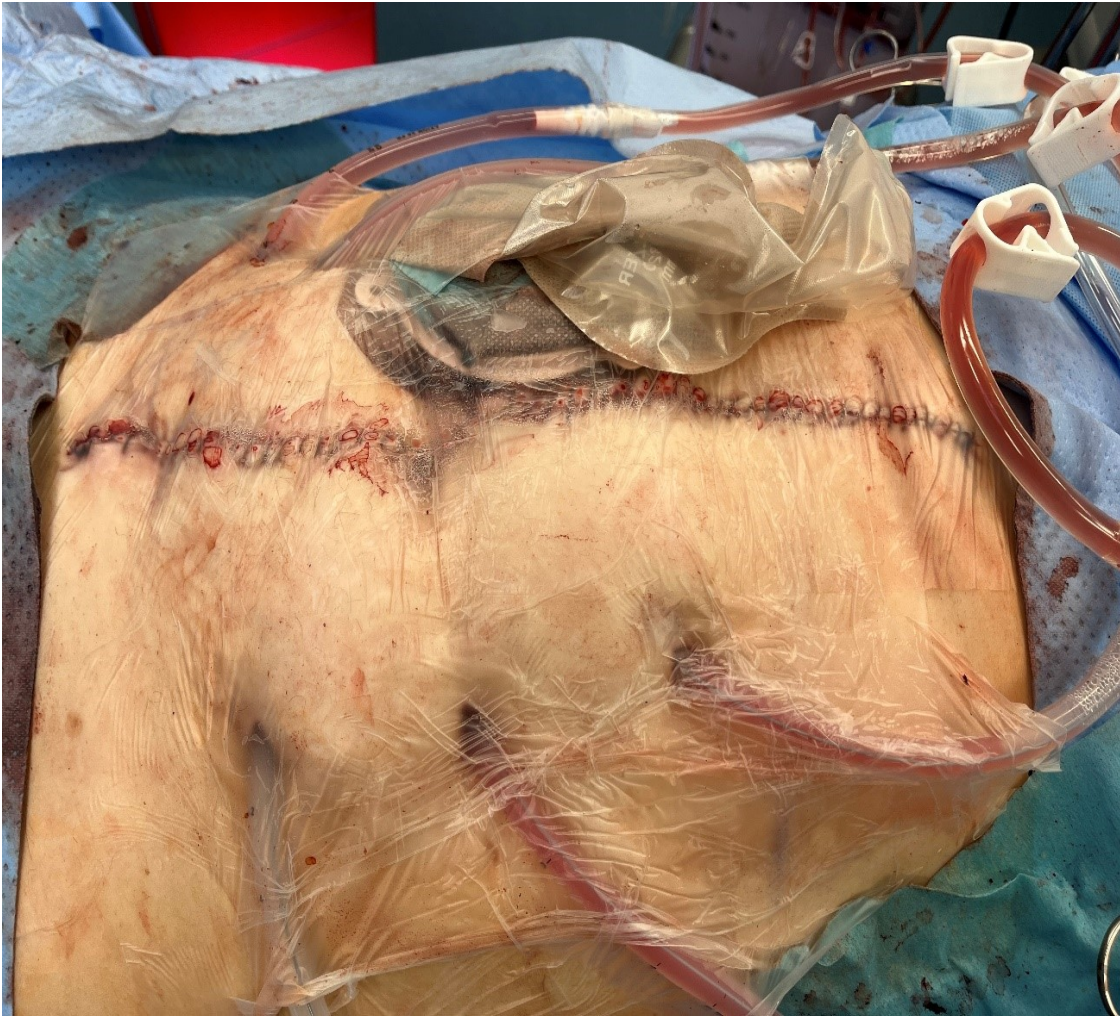


Abbildung 11 intraoperative HIPEC mit den zu- bzw. abführenden HIPEC-Schläuchen

### **2.3.3. Zytoreduktive Chirurgie – palliativ**

Es erfolgte ebenfalls eine chirurgische Exploration des Abdomens mit initial kurativer Intention. Primär palliative Eingriffe zum Debulking oder zur Wiederherstellung der Passage mittels eines Bypasses oder der Anlage eines Stomas wurden im Patientenkollektiv nicht berücksichtigt. Deswegen erfolgte analog zum kurativen Vorgehen bei allen Patienten eine mediane Laparotomie mit einer ausgiebigen Exploration des Abdomens sowie der Bestimmung und Erfassung des PCI. Je nach Voroperation und intraoperativem Situs war zur

vollständigen Exploration auch eine Adhäsiolyse notwendig. Aufgrund technischer Inoperabilität oder zu ausgedehntem Befall war bei den palliativen Patienten keine sinnvolle Zytoreduktion möglich, es war also absehbar kein CC-0 oder CC-1-Status zu erreichen. Je nach Klinik bzw. berichteter Beschwerdesymptomatik in der Sprechstunde erfolgte dann eine individuelle palliative Operation zur Symptomkontrolle. Bei bekannten Problemen mit der Passage erfolgte bei eindeutiger Identifikation von Eng- oder Problemstellen die Anlage von Bypass-Anastomosen oder teilweise auch die Anlage eines protektiven Stomas, um die Passage vor der Engstelle auszuschalten. Außerdem wurden je nach Tumorbilogie nochmals neue Proben zur histologischen Aufarbeitung für eine bessere Therapieplanung gewonnen. Unabhängig von der geplanten Operation erfolgte bei den palliativen inoperablen Patienten dann keine HIPEC.

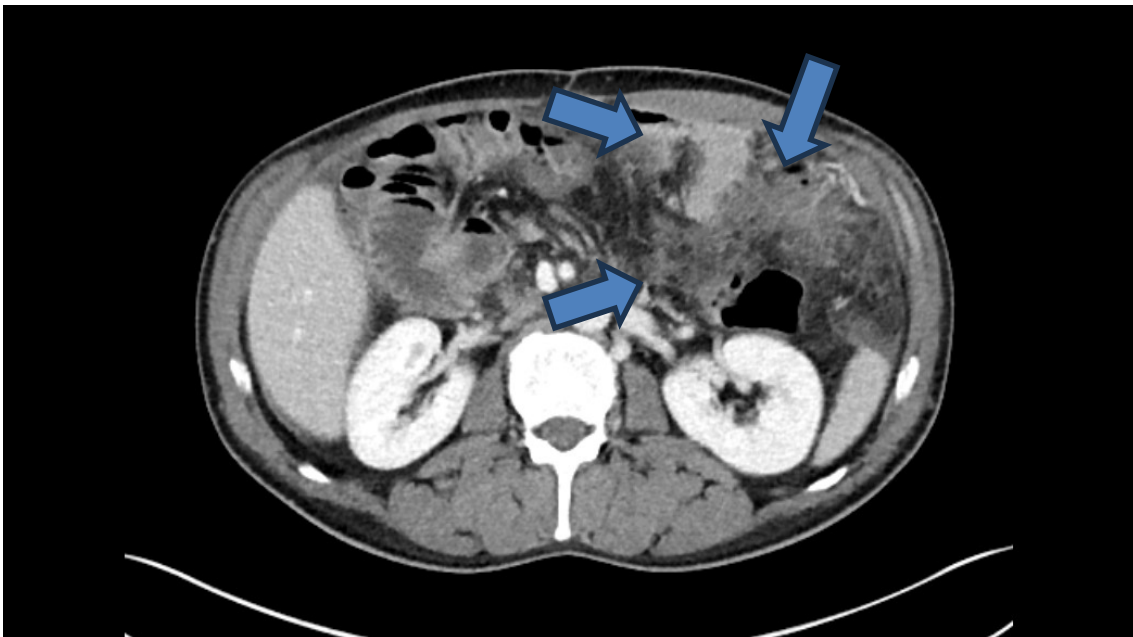


Abbildung 12 CT Bild in der Longitudinalebene auf Höhe des Nierenhilus mit ausgeprägter PC eines Patienten mit einem Kolonkarzinom, PC mit Pfeilen markiert

## **2.4. PROP-Score**

Der „Pre-operative Predictive Score“ basierend auf der Publikation von Yong et al. (Yong et al., 2019) ist ein Score welcher entwickelt wurde, um die Resektabilität von kolorektaler peritonealer Metastasierung einzuschätzen. Es wurden potenzielle Parameter identifiziert, welche im untersuchten Patientenkollektiv Einfluss auf die Machbarkeit der Zytoreduktion haben. Die Innovation, welcher dieser Score verkörpert, ist, dass er ohne die Einbeziehung von intraoperativ gewonnenen Daten auskommt. Alle berücksichtigten Parameter beziehen sich auf den präoperativen Zustand und somit kann der Score komplett präoperativ berechnet werden.

Die in der Originalpublikation verwendeten Parameter sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Hierbei wurden von Yong et al. neun Faktoren extrapoliert, welche präoperativ erfasst und in der Multivarianzanalyse signifikanten Einfluss hatten. Anhand des Scorings kann dann eine Aussage getroffen werden, ob der Patient erfolgreich chirurgisch-onkologisch zu versorgen ist oder nicht. Der erste Faktor – die suboptimale Resektion - bezieht sich auf die R-Situation bei der primären Operation und ergibt einen Punkt in der Auswertung. Eine präoperative Chemotherapie vor der Zytoreduktion von vier oder mehr Zyklen ergibt ebenfalls einen Punkt. Ein Tumor-Grading von drei ergibt ebenfalls einen Punkt. Zwei weitere Punkte im Scoring ergeben sich durch erhöhte Tumormarker CEA oder CA 19-9 in einer Laborabnahme vor der Zytoreduktion. Der Grenzwert für CEA wurde hierbei mit  $<5\mu\text{g/L}$  und für CA 19-9  $< 37 \text{ U/ml}$  festgelegt. Des Weiteren ist die körperliche präoperative Untersuchung ein Teil des Scores. Hierbei geht es vor allem um einen tastbaren Tumorbefund im Rahmen der Palpation sowie um ein meteoristisch geblähtes Abdomen. Als dritter Teil des PROP-Scores fließen radiologische Aspekte der Schnittbildgebung in die Auswertung mit ein. Wenn in der präoperativen Bildgebung Aszites vorliegt, werden zwei weitere Punkte berechnet. Für einen CT-graphischen Dünndarmbefall ergeben sich ebenfalls zwei Punkte. Ein sog. „Omental cake“ – also ein in der Schnittbildgebung sichtbarer Befall des Omentum majus ergibt ebenfalls zwei Punkte. Hieraus

ergeben sich dann in Summe Werte zwischen minimal 0 Punkten und einem maximalen PROP-Score von 15.

Tabelle 2 Parameter des PROPS(Yong et al., 2019)

Patientenvariablen	Score
Suboptimale Resektion	1
Präoperative Chemotherapie	1
Grading G3 in der Histologie	1
Erhöhte Tumormarker CEA, CA 19-9	2
Meteoristisches, distendiertes Abdomen in der KU	2
Tastbare Tumormasse abdominell in der KU	2
Aszites in der CT-Bildgebung	2
Befall des Dünndarms in der CT-Bildgebung	2
„Omental cake“ in der CT-Schnittbildgebung	2
	$\Sigma$ 15

Zur Bestimmung der Werte wurden verschiedene Quellen herangezogen. Wenn bereits in externen Dokumenten Tumormarker vorlagen, wurden diese verwendet. Ebenso das Vorgehen bei der Bildgebung: Viele Patienten wurden überregional zugewiesen und es erfolgte daher bereits eine Schnittbildgebung heimatnah. Diese externen Befunde wurden dann zur PROP-Score Bewertung verwendet. Der R-Status ergab sich aus der initialen Tumorformel der Index-Operation. Für die Bewertung der körperlichen Untersuchung wurde eine präoperative Sprechstundenvorstellung verwendet.

## **2.5. Klassifikation von postoperativen Komplikationen anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation**

Die Clavien-Dindo-Klassifikation ist ein standardisierter Score, welcher aus Insgesamt sieben verschiedenen Schweregraden besteht und die postoperativen chirurgischen Komplikationen in verschiedene Kategorien einteilt. Somit sind die Komplikationen mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten messbar bzw. man kann diese definierten Parameter vergleichen. In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht über die sieben Kategorien der Klassifikation dargestellt (Clavien et al., 2009).

Tabelle 3 Clavien Dindo Klassifikation modifiziert nach (Clavien et al., 2009)

Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne der Notwendigkeit einer pharmakologischen, chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Therapie; Zugelassene Interventionen bzw. Medikamente sind: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika und Physiotherapie. Ebenso in diese Gruppe fällt eine bettseitige Wunderröffnung
Grad II	Notwendigkeit einer pharmakologischen Therapie, welche den Einsatz anderer als bei Grad I erlaubter Medikamente notwendig macht. Hierzu zählen u.a. Antibiotika, Bluttransfusionen und total parenterale Ernährung
Grad III a	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention ohne Vollnarkose z.B. in lokaler Betäubung oder Sedierung
Grad III b	Notwendigkeit einer chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Intervention mit Vollnarkose
Grad IV a	Lebensbedrohliche Komplikation mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie und hierbei Dysfunktion eines einzelnen Organs
Grad IV b	Lebensbedrohliche Komplikation mit der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Therapie und hierbei Dysfunktion mehrerer Organe
Grad V	Tod des Patienten

## **2.6. Statistik**

Für die statistischen Analysen wurde das Computerprogramm Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation, USA) als auch mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 21 (IBM SPSS Statistics Corporation, Deutschland). Es erfolgte im Rahmen der Promotion eine Beratung beim Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen. Hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität für den publizierten Cut-off PROP-Wert von 6 wurde eine Kreuztabelle erstellt und ein Chi-Quadrat-Test zur Bestimmung der statistischen Signifikanz durchgeführt. Bei einem p-Wert  $<0,05$  wurde das Ergebnis als statistisch signifikant angesehen. Zur Beurteilung der diagnostischen Güte des PROP-Scores wurde eine ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) durchgeführt. Als Zielvariable wurde der Resektionsstatus nach aktuell gültigen onkologischen Vorgaben herangezogen. Der Resektionsstatus CC-0 wurde als gesund betrachtet und CC-1 bzw. CC 2/3 wurde als krank betrachtet. Die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) wurde dabei als Maß der Trennschärfe zwischen CC-0 und den anderen beiden Gruppen mit CC-1 bzw. CC-2/3 gewählt. Zur Analyse des Zusammenhangs bzw. einer potenziellen Korrelation zwischen dem PROP-Score und dem PCI wurde eine bivariat rangbasierte Korrelation nach Spearman durchgeführt, da beide Variablen ordinalskaliert vorlagen und sich keine Normalverteilung zeigt. Es wurde in zweiseitiger Signifikanztest durchgeführt und p-Werte  $< 0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet. Auch die Tabellen beziehungsweise die Grafiken wurden alle mit Microsoft Excel oder SPSS erstellt.

### 3. Resultate

Im untersuchten Zeitraum von 2012 bis 2022 wurden insgesamt 452 Patienten in unser HIPEC Register in Tübingen eingeschlossen. Das Flussdiagramm in Abbildung 11 zeigt die Auswahl der Patienten im Rahmen der Analyse.

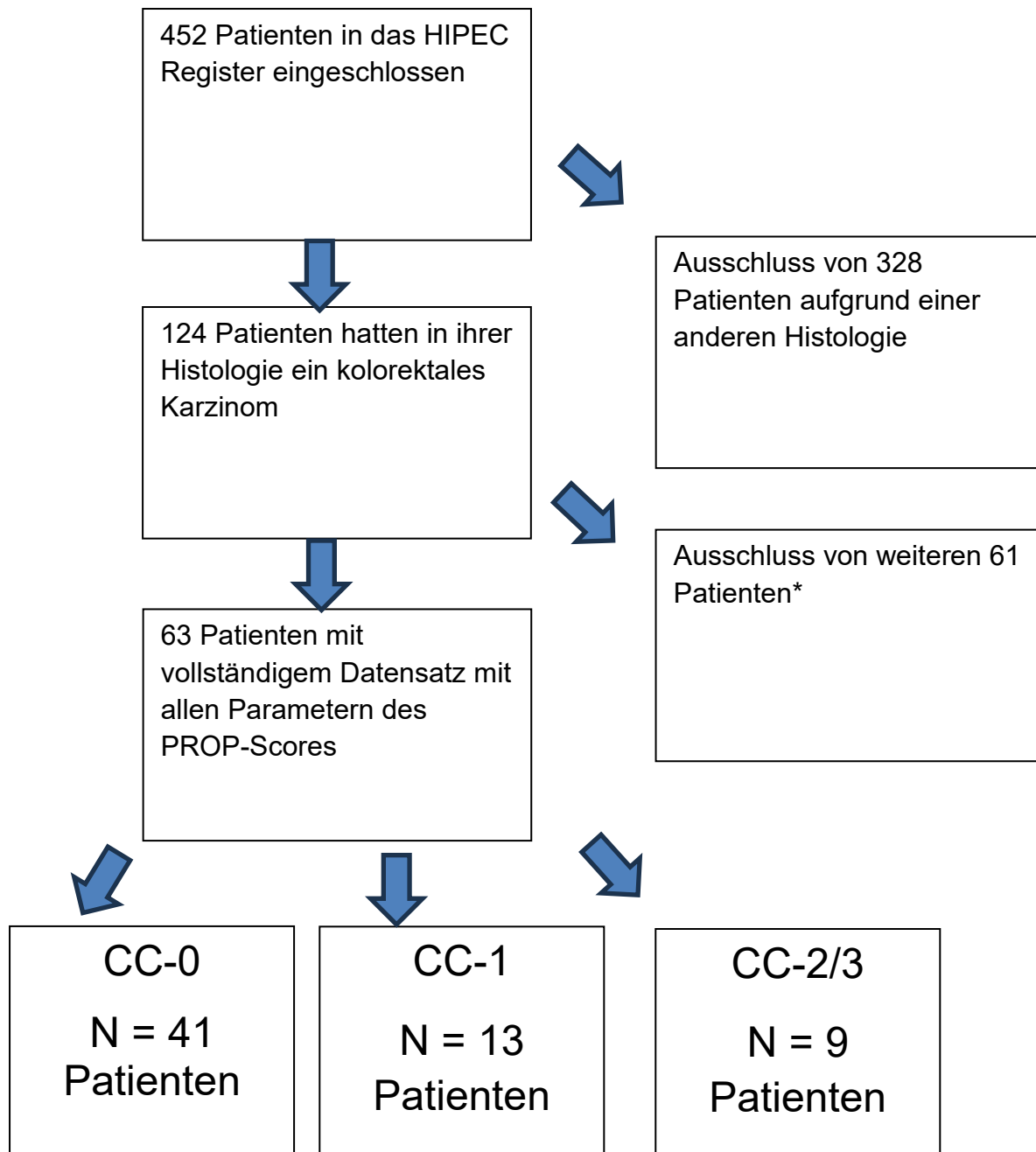


Abbildung 13 Flussdiagramm der Patientenauswahl, \* Gründe für den Ausschluss unter 3.1.

Von diesen 452 Patienten hatten insgesamt 124 in der Histologie ein Kolonrektales- oder ein Appendixkarzinom. Diese 124 Patienten waren primär geeignet und es wurden alle verfügbaren Parameter erhoben. Schlussendlich ergab sich so ein Kollektiv mit 63 Patienten, bei denen alle in Kapitel 2 erwähnten Parameter vollständig vorhanden waren. Es wurden also nochmal 61 Patienten aus der Analyse aufgrund unvollständiger Daten ausgeschlossen. Gründe hierfür waren im Einzelnen ein fehlendes Tumorstadium in der initialen Operation, also keine vollständige TNM-Formel oder keine präoperativen Tumormarker. Außerdem gab es Patienten, die im Rahmen der ersten Operation nur eine Exploration hatten oder bei denen die Peritonealkarzinose im Rahmen einer Notfall-OP – z.B. aufgrund eines Ileus – festgestellt wurde. Bei diesen Patienten erfolgte nicht immer eine primäre onkologische Resektion, sondern es wurde beispielsweise auch ein entlastendes Stoma angelegt. Ein weiterer Grund für den Ausschluss war ein in der Histologie vorliegendes Appendixkarzinom. Der PROP-Score wurde in der Originalarbeit nur für das Kolonkarzinom validiert, sodass diese Subgruppe in der vorliegenden Analyse auch ausgeschlossen wurde.

### **3.1. Patientenspezifische Charakteristika**

Das gesamte Kollektiv wurde zur weiteren Betrachtung in drei Gruppen unterteilt. Hierfür wurde der Resektionsstatus (CC-Status) nach der Zytoreduktion gewählt. Die Gruppe mit den CC-0 resezierten Patienten besteht aus 41 Patienten, die zweite Gruppe mit allen Patienten, welche CC-1 reseziert worden sind, besteht aus 13 Patienten und alle Patienten ohne HIPEC bzw. kurativ intendierte Zytoreduktion wurden in Gruppe 3 subsumiert. Diese Gruppe besteht aus neun Patienten. Für genau diese Aufteilung gilt es zu berücksichtigen, dass bei der CC-1 Gruppe zumindest initial intraoperativ noch der Anspruch bestand, eine CC-0 Situation zu erreichen. In Abbildung 14 zeigt sich die Verteilung der drei Gruppen bezogen auf das gesamte Kollektiv mit den 63 Patienten.

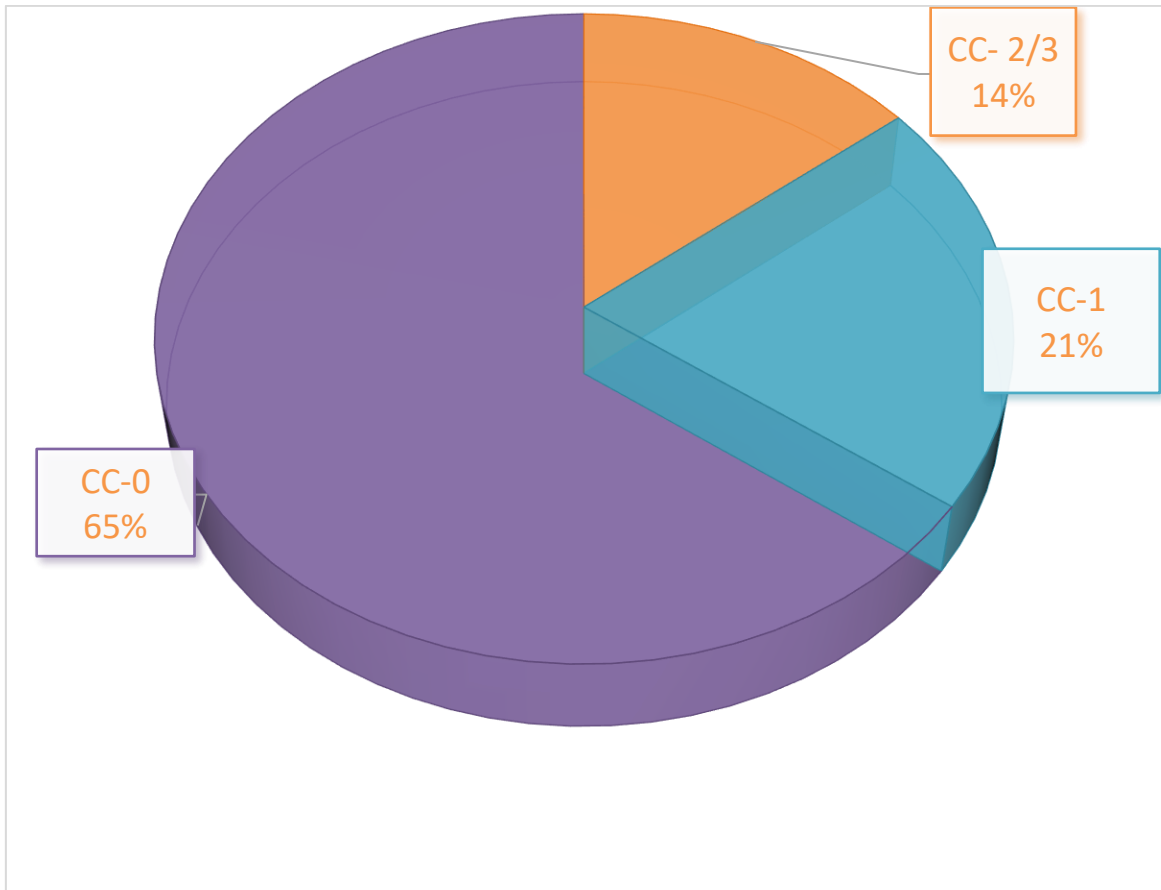


Abbildung 14 Tortendiagramm der Gruppenverteilung

Hinsichtlich der demographischen Parameter wurde das durchschnittliche Alter der Patienten beim Operationszeitpunkt in den verschiedenen Gruppen untersucht. In der CC-0 Gruppe lag das mittlere Alter bei 56 Jahren, wobei die Spannweite von 22 bis 78 Jahren reichte. Ein identischer Durchschnittswert von 56 Jahren wurde auch in der CC-1 Gruppe festgestellt, mit einem Altersbereich von 29 bis 71 Jahren. In der CC-2/3 Gruppe betrug das durchschnittliche Alter 55,5 Jahre, wobei die Altersverteilung zwischen 29 und 77 Jahren lag.

Bei der Verteilung der Geschlechter in dem Patientenkollektiv ergab sich eine unterschiedliche Zusammensetzung in den einzelnen Gruppen. In der CC-0 Gruppe waren insgesamt 18 Männer und 23 Frauen vertreten. In der CC-1 Gruppe war das Geschlechterverhältnis mit vier Männern und neun Frauen

ähnlich verteilt. In der CC-2/3 Gruppe fanden sich sieben männliche und zwei weibliche Patienten.

Der ECOG-Status, der die allgemeine Leistungsfähigkeit der Patienten bewertet, zeigte innerhalb der Gruppen eine gewisse Varianz. In der CC-0 Gruppe hatten insgesamt 24 Patienten einen ECOG-0-Status, während 17 Patienten mit ECOG-1 klassifiziert wurden. Kein Patient dieser Gruppe wies einen ECOG-2-Status auf. In der CC-1-Gruppe lag die Verteilung ähnlich: Acht Patienten befanden sich im ECOG-0-Status, fünf Patienten im ECOG-1-Status, und auch hier wurde kein ECOG-2-Patient registriert. In der CC-2/3 Gruppe waren es sechs Patienten mit ECOG-0 und drei Patienten mit ECOG-1, während auch hier kein einziger Patient einen ECOG-2-Status aufwies.

Auch der ASA-Score, der das präoperative Anästhesierisiko beschreibt, wurde für die verschiedenen Gruppen erfasst. In der CC-0 Gruppe gab es keinen einzigen Patienten mit einem ASA-I-Status, während 24 Patienten der ASA-II-Kategorie zugeordnet wurden und 17 Patienten präoperativ als ASA-III klassifiziert wurden. In der CC-1 Gruppe gab es einen Patienten mit ASA I, während acht Patienten zur ASA-II-Gruppe gehörten und vier Patienten in ASA III fielen. In der CC-2/3 Gruppe zeigte sich eine ähnliche Verteilung, mit einem Patienten in ASA I, sechs Patienten in ASA II und zwei Patienten in ASA III. Es gab in keiner der Gruppen einen Patienten mit dem Status ASA IV.

### 3.2. Onkologische Aspekte

Die Verteilung der Lokalisation des Primärtumors innerhalb des jeweiligen Kolon-Abschnittes zeigte deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. In der CC-0 Gruppe war bei neun Patienten ein rechtsseitiger Tumor, bei 28 Patienten ein linksseitiger Tumor und bei vier Patienten ein Tumor im Kolon transversum lokalisiert. In der CC-1 Gruppe wiesen acht Patienten einen rechtsseitigen Tumor und fünf Patienten einen linksseitigen Tumor auf, während kein Tumor im Kolon transversum festgestellt wurde. In der CC-2/3 Gruppe war die Verteilung erneut etwas anders, mit drei Patienten, die einen rechtsseitigen Tumor hatten, fünf Patienten mit einem linksseitigen Tumor und einem Patienten mit einem Tumor im Kolon transversum. Die folgenden Abbildungen 15, 16 und 17 zeigen schematisch die Verteilung bezogen auf den Kolonrahmen.

CC-0 Gruppe Tumorverteilung hinsichtlich des Kolonrahmens (n=41):

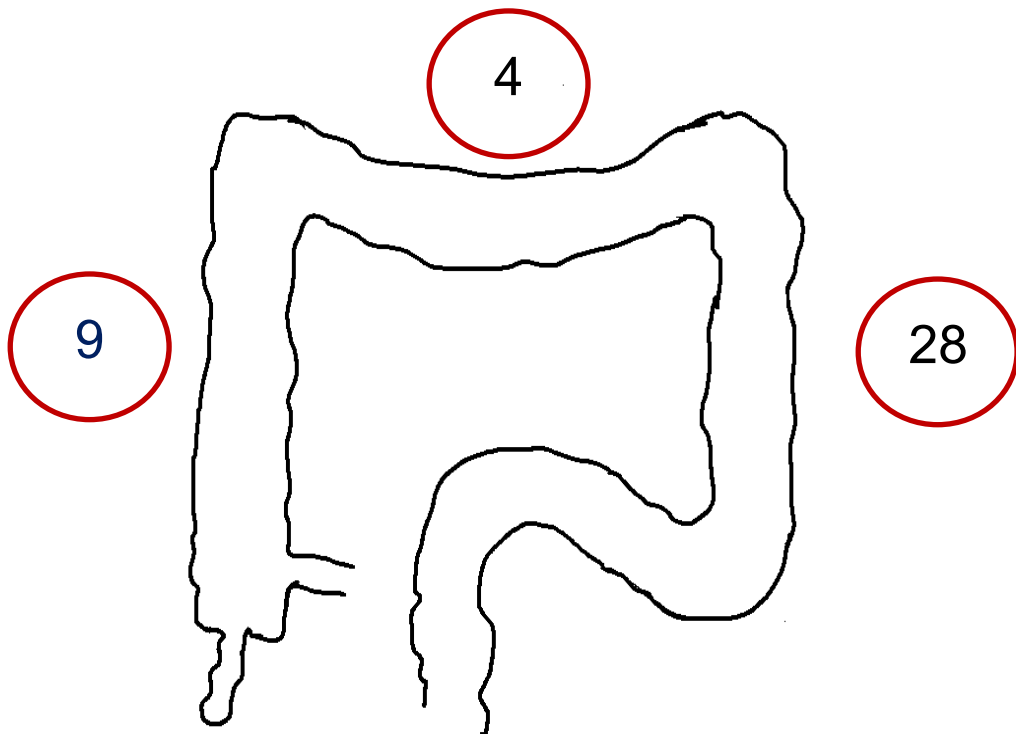


Abbildung 15 Schematischer Kolonrahmen mit der Tumorverteilung CC-0

CC-1 Gruppe Tumorverteilung im Kolonrahmen (n=13):

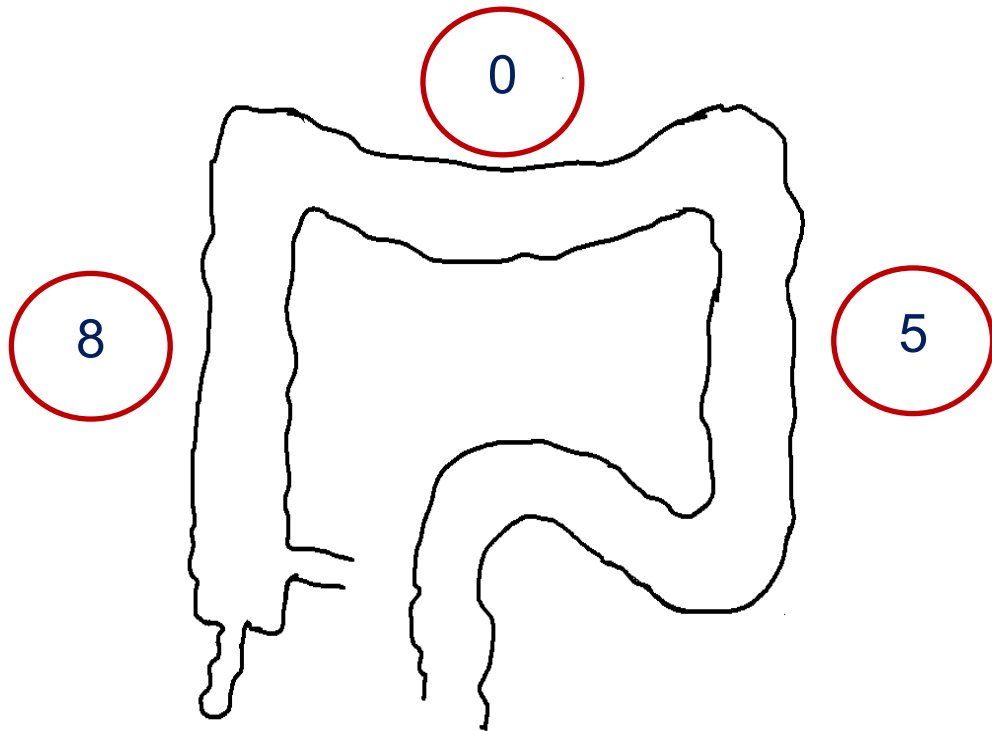


Abbildung 16 Schematischer Kolonrahmen mit der Tumorverteilung CC-1

CC2/3 Gruppe Tumorverteilung im Kolonrahmen (n=9):

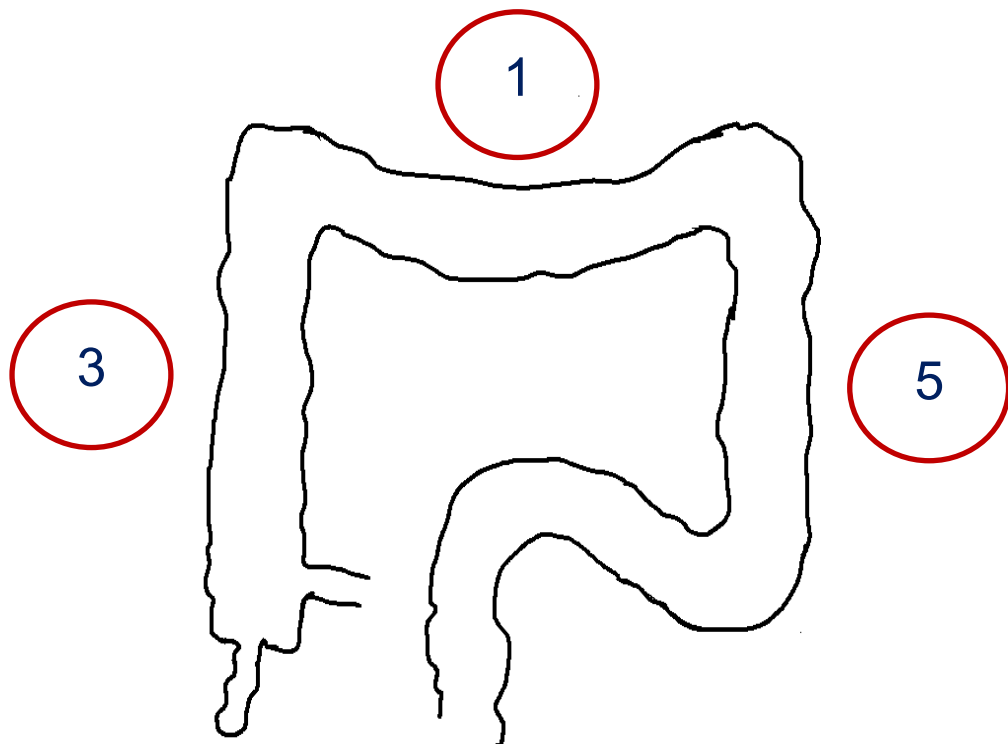


Abbildung 17 Schematischer Kolonrahmen mit der Tumorverteilung CC-2/3

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung zeigten ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen. In der CC-0 Gruppe wurde bei 34 Patienten ein Adenokarzinom diagnostiziert, während sieben Patienten an einem muzinösen Adenokarzinom und ein Patient an einem Siegelringzellkarzinom litt. In der CC-1 Gruppe war die Verteilung wie folgt: sieben Patienten hatten ein Adenokarzinom, zwei Patienten ein muzinöses Adenokarzinom und vier Patienten ein Siegelringzellkarzinom. In der CC-2/3 Gruppe waren es vier Patienten mit einem Adenokarzinom, drei Patienten mit einem muzinösen Adenokarzinom und zwei Patienten mit einem Siegelringzellkarzinom.

Hinsichtlich des Tumorgradings ergaben sich ebenfalls verschiedene Verteilungen innerhalb der Gruppen. In der CC-0 Gruppe hatte keiner der Patienten einen G1-Tumor, während 28 Patienten mit G2 und 13 Patienten mit G3 klassifiziert wurden. In der CC-1 Gruppe fand sich ein ähnliches Muster, wobei ebenfalls kein Patient ein G1 hatte, zwei Patienten G2 und elf Patienten G3 zugeordnet wurden. In der CC-2/3 Gruppe hatten ebenfalls kein Patient ein Grading von G1, zwei Patienten G2 und sieben Patienten G3.

Die Anzahl der präoperativen Chemotherapiezyklen wurde ebenfalls als ein für den PROPS-Score relevantes Kriterium untersucht. In der CC-0 Gruppe hatten fünf Patienten präoperativ vor der Zytoreduktion gar keine Chemotherapie. Vier bis acht Zyklen erhielten 20 Patienten während 16 Patienten mehr als acht Zyklen durchliefen (Spanne: null Zyklen bis 14 Zyklen). In der CC-1 Gruppe hatten lediglich zwei Patienten keinen Zyklus, sechs Patienten hatten vier bis acht Zyklen und fünf Patienten erhielten mehr als acht Zyklen (Spanne: Sechs bis 18 Zyklen). In der CC-2/3 Gruppe gab es keine Patienten ohne präoperative Chemotherapie, während vier Patienten vier bis acht Zyklen hatten und die anderen fünf Patienten bekamen mehr als acht Zyklen.

Die Verteilung des RAS-Status unterschied sich ebenfalls zwischen den Gruppen. In der CC-0 Gruppe hatten 17 Patienten einen Wildtyp, während 24 Patienten eine Mutation aufwiesen. In der CC-1 Gruppe hatten neun Patienten

den Wildtyp, während vier Patienten eine Mutation zeigten. In der CC-2/3 Gruppe waren es drei Patienten mit Wildtyp und sechs Patienten mit einer Mutation.

Außerdem wurden die untersuchten Patienten auch hinsichtlich ihres RAF-Status in zwei Kategorien eingeteilt: Wildtyp und mutiert. Dabei zeigte sich, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten den Wildtyp aufwies, während nur ein kleinerer Teil der Patienten eine Mutation hatte. Genauer betrachtet verteilten sich die Patienten folgendermaßen: In der ersten Gruppe wurden insgesamt 39 Patienten mit einem Wildtyp-Status identifiziert, während lediglich zwei Patienten eine Mutation aufwiesen. In einer zweiten Gruppe waren elf Patienten dem Wildtyp zuzuordnen, während auch hier zwei Patienten eine Mutation aufwiesen. In einer dritten Gruppe konnte bei acht Patienten der Wildtyp festgestellt werden, während nur ein Patient eine Mutation hatte. Insgesamt ergibt sich somit ein Bild, bei dem der Wildtyp klar überwiegt, während Mutationen nur in wenigen Fällen nachgewiesen wurden.

### **3.3. PCI-Score**

Der mediane PCI-Score variierte stark zwischen den Gruppen. In der CC-0 Gruppe lag der Medianwert bei 9,85 mit einer Spannweite eines minimalen PCI von 2 bis maximal 23. Es gab sechs Patienten in der CC-0 Gruppe mit einem PCI > 17. In der CC-1 Gruppe war der Medianwert mit 17,6 deutlich höher, mit einem PCI-Korridor von 5 als Minimalwert bis zu einem maximalen PCI von 28. Hier waren von den 13 Patienten mit sieben Patienten mehr als die Hälfte mit einem PCI >17. In der CC-2/3 Gruppe wurde der höchste Median-PCI von 29,67 festgestellt, mit einer Spannweite der Patienten mit dem niedrigsten PCI von 18 bis zum Maximal-PCI von 39. Der durchschnittliche PCI im Median der CC-0 + CC-1 Gruppe liegt bei 11,7. Auf das gesamte Patientenkollektiv mit den drei Gruppen CC-0, CC-1 und CC-2/3 betrachtet ergibt sich hierbei ein durchschnittlicher PCI-Wert von 14,28. Die Verteilung der PCI-Werte sind in dem Boxplott in Abbildung 18 zu sehen.

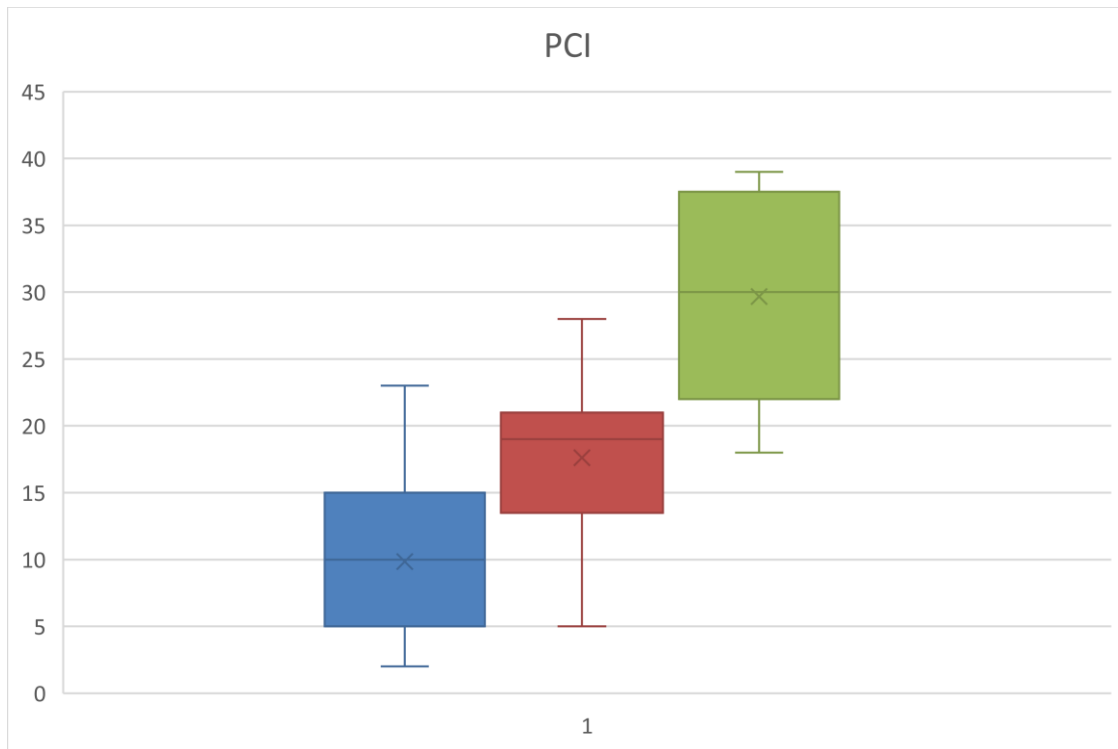


Abbildung 18 PCI-Boxplott CC-0 in blau, CC-1 in rot, CC-2/3 in grün

Bezüglich der Erkrankungssituation wurde untersucht, ob die Tumorerkrankung synchron oder metachron auftrat. In der CC-0 Gruppe lag bei 22 Patienten eine synchrone Erkrankungssituation vor, bei der initial in der ersten onkologischen Resektion bereits im Operationsbericht die Peritonealkarzinose beschrieben wurde, während 19 Patienten ein metachrones Auftreten der Peritonealkarzinose hatten. In der CC-1 Gruppe fanden sich sechs Patienten mit synchroner und sieben Patienten mit metachroner Karzinose. In der CC-2/3 Gruppe war die Verteilung ähnlich, mit sechs synchronen und drei metachronen Fällen.

### **3.4. Postoperativer Verlauf und Komplikationen**

Ein weiteres Kriterium, das in die Analyse mit einbezogen wurde, war die postoperative Clavien-Dindo-Klassifikation mit besonderem Fokus auf Komplikationen von Grad 3a sowie solchen mit einer Schwere  $>3a$ . Auch hier unterschieden sich die Gruppen in ihrer jeweiligen Verteilung. In der ersten Gruppe wurde bei insgesamt vier Patienten eine Komplikation festgestellt, die gemäß der Clavien-Dindo-Skala als  $=3a$  eingestuft wurde. Zusätzlich dazu erlitten ebenfalls vier Patienten eine postoperative Komplikation, die als schwerwiegender einzustufen war und über Grad 3a hinausging. In der zweiten Gruppe zeigten sich ähnliche Verhältnisse, jedoch mit leicht abweichenden Zahlen. In dieser Gruppe waren es drei Patienten, die eine Komplikation von Grad  $= 3a$  entwickelten, während vier weitere Patienten postoperative Komplikationen aufwiesen, die als  $>3a$  eingestuft wurden. In der dritten Gruppe wurde dagegen keine einzige postoperative Komplikation erfasst, die Grad  $\geq 3a$  entsprach.

Ein weiterer wichtiger Parameter, der in dieser Untersuchung erfasst wurde, war die Re-Operationsrate, also die Anzahl der Patienten, die nach der initialen Operation erneut operiert werden mussten. In der ersten Gruppe war dies bei insgesamt drei von 41 Patienten der Fall, was einer Re-Operationsrate von 7,3% entspricht. Bei zwei der drei Patienten erfolgte die Revision aufgrund eines Platzbauches. Ansonsten zeigten sich intraabdominell saubere Verhältnisse und es gab kein Hinweis auf eine Insuffizienz. Ein weiterer Patient zeigte sich postoperativ ebenfalls mit einem Platzbauch und einer Anastomoseninsuffizienz. Sieben der 41 Patienten hatten postoperativ keinerlei Komplikationen. Im Gegensatz dazu lag der Wert der operativen Revisionsrate in der zweiten Gruppe deutlich höher. Hier mussten vier von 13 Patienten einer erneuten Operation unterzogen werden, sodass die Re-Operationsrate in dieser Gruppe mit 30,7 % vergleichsweise hoch ausfiel. Sechs Patienten hatten Komplikationen Grad 1 oder Grad 2. In der CC-1 Gruppe gab es auch keinen Patienten ohne Komplikationen. In der dritten Gruppe hingegen kam es zu keiner einzigen erneuten Operation, sodass hier eine Re-Operationsrate von 0 % dokumentiert

wurde. Hier traten bei fünf Patienten Komplikationen vom Grad 1 oder Grad 2 auf. Die anderen vier Patienten in der CC-2/3 Gruppe hatten gar keine Komplikationen und einen regelhaften postoperativen Verlauf.

Abschließend wurden im Rahmen der Datenerhebung auch die 30-Tages-Mortalität sowie die 90-Tages-Mortalität erfasst, um festzustellen, ob innerhalb von 30 bzw. 90 Tagen nach der Operation Todesfälle zu verzeichnen waren. In sämtlichen Gruppen ergab sich hierbei ein einheitliches Bild: Es gab bei keinem Patienten aus dem gesamten Kollektiv innerhalb dieses Zeitraums zu einem Todesfall. Somit lag die 30- Tages bzw.90-Tages-Mortalitätsrate in allen drei Gruppen konstant bei 0 %.

### **3.5. PROP-Score der drei Patientenkollektive**

Zentraler Bauteil dieser Arbeit ist die Bestimmung der PROP-Score-Werte für alle drei Patientengruppen. In der ersten CC-0 Gruppe wurde ein Median-PROP-Score von 3,41 ermittelt. Die Werte der einzelnen Patienten innerhalb dieser Gruppe lagen in einem Bereich zwischen minimal 1 und maximalen Wert von 8. Darüber hinaus wurde die Anzahl der Patienten erfasst, deren PROP-Score bei  $\geq 6$  lag, sowie jene mit einem Wert von unter 6. In der CC-0 Gruppe hatten insgesamt vier Patienten einen PROP-Score von  $\geq 6$ , während die restlichen 37 Patienten einen Score von weniger als 6 aufwiesen. Außerdem haben in der Kategorie „tastbare abdominelle Tumormasse“ sowie in der Kategorie „omental cake“ alle 41 Patienten 0 Punkte.

Verteilung der PROP-Score-Werte in der CC-0 Gruppe auf die einzelnen Faktoren:

Tabelle 4 PROP-Score Parameter der CC-0 Gruppe

Variable	Anzahl der betroffenen Patienten
Suboptimale Resektion	3
Präoperative Chemotherapie	35

Grading G3 in der Histologie	13
Erhöhte Tumormarker CEA, CA 19-9	23
Meteoristisches, distendiertes Abdomen in der KU	4
Tastbare Tumormasse abdominell in der KU	0
Aszites in der CT-Bildgebung	11
Befall des Dünndarms in der CT-Bildgebung	8
„Omental cake“ in der CT-Schnittbildgebung	0

In der zweiten Gruppe, mit den Patienten, welche CC-1 reseziert wurden, ergab sich ein höherer Medianwert des PROP-Scores von 7,23 , wobei sich die individuellen Werte der Patienten in einem Bereich zwischen einem Minimum von 3 und einem Maximum von 13 bewegten. Innerhalb dieser Gruppe wiesen insgesamt neun Patienten einen PROP-Score von  $\geq 6$  auf, während bei vier Patienten ein Wert unterhalb von sechs festgestellt wurde.

Verteilung der PROP-Score-Werte in der CC-1-Gruppe auf die einzelnen Faktoren:

Tabelle 5 PROP-Score Parameter der CC-1 Gruppe

Variable	Anzahl der betroffenen Patienten
Suboptimale Resektion	5
Präoperative Chemotherapie	12
Grading G3 in der Histologie	11
Erhöhte Tumormarker CEA, CA 19-9	12
Meteoristisches, distendiertes Abdomen in der KU	4
Tastbare Tumormasse abdominell in der KU	3
Aszites in der CT-Bildgebung	5

Befall des Dünndarms in der CT-Bildgebung	4
„Omental cake“ in der CT-Schnittbildgebung	5

In der dritten Gruppe mit Patienten, welche schlussendlich keiner vollständigen Zytoreduktion mit HIPEC zugeführt werden konnten, ergab sich ein noch höherer Median-Score des PROP von 10,77. Die Werte der Patienten in dieser Gruppe reichten dabei von einem niedrigsten Punktwert von 7 bis zu dem maximal erreichbaren Wert von 15 Punkten. Außerdem waren in dieser Gruppe alle neun Patienten mit einem PROP-Score von  $\geq 6$ . Alle neun Patienten in dieser Gruppe hatten präoperativ mindestens vier Zyklen Chemotherapie und alle Patienten hatten ebenfalls auch präoperativ einen erhöhten Tumormarker.

Verteilung der PROP-Score-Werte in der CC-2/3-Gruppe auf die einzelnen Faktoren:

Tabelle 6 PROP-Score Parameter der CC-2/3 Gruppe

Variable	Anzahl der betroffenen Patienten
Suboptimale Resektion	4
Präoperative Chemotherapie	9
Grading G3 in der Histologie	6
Erhöhte Tumormarker CEA, CA 19-9	9
Meteoristisches, distendiertes Abdomen in der KU	6
Tastbare Tumormasse abdominell in der KU	4
Aszites in der CT-Bildgebung	7
Befall des Dünndarms in der CT-Bildgebung	7
„Omental cake“ in der CT-Schnittbildgebung	6

Zusammenfassend lassen sich die einzelnen PROP-Score Werte der drei betrachteten Gruppen in folgendem Boxplott darstellen:

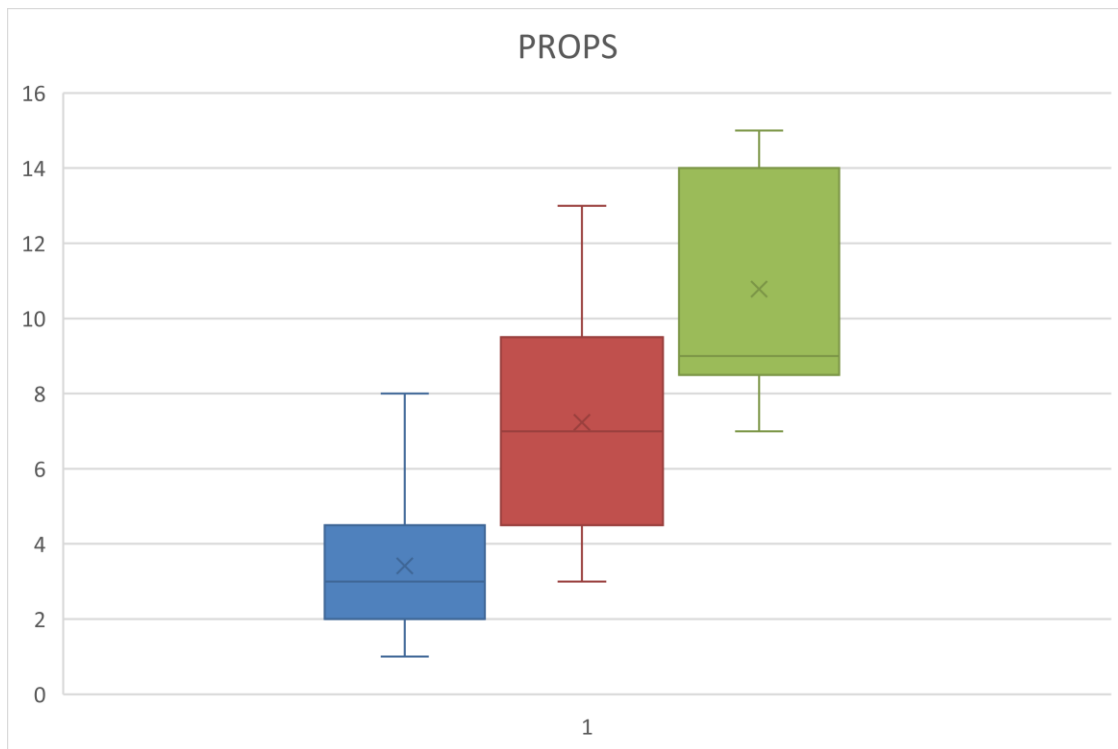


Abbildung 19 PROP-Score Boxplott CC-0 in blau, CC-1 in rot, CC-2/3 in grün

Zur Evaluation, inwiefern der Cut-off von 6 Punkten in der Originalpublikation valide bei unserem eigenen Kollektiv anzeigt, ob Patienten zu zytoreduzieren sind oder nicht, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Die Kreuztabelle in Tabelle sieben zeigt die Ausgangssituation.

Tabelle 7 CC-Kreuztabelle des PROP-Scores beim Cut-off von 6 Punkten

**CC Status \* prop\_cut Kreuztabelle**

Anzahl

		prop_cut		Gesamt
		,00	1,00	
CC Status	,00	36	5	41
	1,00	4	18	22
Gesamt		40	23	63

Die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests mit einer Signifikanz  $<0.001$  und einem Chi-Wert von 29,941 zeigen einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Cut-off Wert von 6 PROPS Punkten und der tatsächlichen Möglichkeit zur vollständigen Zytoreduktion. Es zeigt sich eine Sensitivität von 78,3% und eine Spezifität von 90%. Der positive Vorhersagewert liegt bei 81,8% und der negative Vorhersagewert liegt bei 87,8%.

Tabelle 8 Chi-Quadrat-Test

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Sig. (zweiseitig)	Exakte Sig. (einseitig)
Pearson-Chi-Quadrat	29,941 <sup>a</sup>	1	$<,001$		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	27,013	1	$<,001$		
Likelihood-Quotient	31,425	1	$<,001$		
Exakter Test nach Fisher				$<,001$	$<,001$
Zusammenhang linear-mit-linear	29,466	1	$<,001$		
Anzahl der gültigen Fälle	63				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,03.

b. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

Der Cut-off bzw. die Trennschärfe des Scores bestätigte sich ebenfalls in der ROC-Analyse. Diese Analyse ergab eine Fläche – siehe Abbildung 20 - unter der Kurve von 0,919. Dies zeigt eine sehr gute diagnostische Trennschärfe. Das

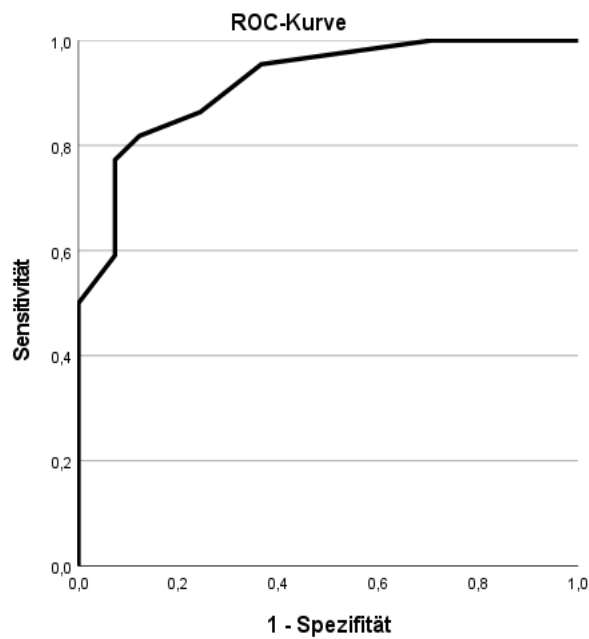
95%-Konfidenzintervall (in Abbildung 20) liegt bei 0,849 bis 0,988 und unterstreicht damit die Qualität des Ergebnisses. Mit der ROC-Kurve zeigt sich eine deutliche Trennung zwischen den CC-0 resezierten Patienten und den anderen beiden Gruppen.

Tabelle 9 ROC-Analyse

**Fläche unter der Kurve**

Variable(n) für Testergebnis: PROPS

Fläche	Std.-Fehler <sup>a</sup>	Asymptotische Signifikanz <sup>b</sup>	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
,919	,035	,000	,849	,988



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 20 ROC-Kurve

Außerdem zeigte sich mit Hilfe einer Spearman Analyse in Tabelle 10 eine signifikant positive Korrelation zwischen den PROP-Score Werten und dem PCI der Patienten unabhängig davon, welcher der drei Gruppen sie zugehörig sind (Spearman-p = 0,673;  $p < 0,001$ ;  $n=63$ ).

Tabelle 10 Spearman Korrelation PROP-Score und PCI

### Korrelationen

			PROPS	PCI
Spearman-Rho	PROPS	Korrelationskoeffizient	1,000	,673**
		Sig. (2-seitig)	.	<,001
		N	63	63
	PCI	Korrelationskoeffizient	,673**	1,000
		Sig. (2-seitig)	<,001	.
		N	63	63

\*\* Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

#### 4. Diskussion

Bösartige Erkrankungen des Peritoneums stellen in der chirurgischen Viszeralonkologie Tumorentitäten dar, die noch vor drei Jahrzehnten durch eine definitive Palliation mit sehr eingeschränkten Überlebensraten gekennzeichnet waren. Demgegenüber können wir in der onkologischen Chirurgie heutzutage zahlreichen Patienten bei richtiger Selektion einen kurativen Therapieansatz anbieten. Diese mittlerweile fast 30 Jahre zurückgehende Evolution der Behandlung der peritonealen Metastasierung hat von einer initial hoch experimentellen Therapieform dazu geführt, dass der duale Ansatz bestehend aus maximaler chirurgischer Zytoreduktion gefolgt von einer additiven HIPEC beim MPM und PMP heute als kurative Therapie etabliert und als Goldstandard angesehen wird (Sugarbaker, 2003), (Nunez-Rocha et al., 2025), (Pastier et al., 2024).

Bei zunehmender Salonfähigkeit dieses Therapiekonstruktes und der zunehmenden Akzeptanz dieser Kombinationstherapie in der chirurgischen Gesellschaft, stand man relativ schnell vor einem deutlichen Problem, welches die Euphorie der „ersten“ Therapiejahre deutlich zu limitieren schien. Die Rede ist von einer adäquaten Selektion von Patienten, welche sich für eine maximale Zytoreduktion und HIPEC qualifizieren würden. Richtige Selektion bedeutet in diesem Zusammenhang, dass diese Patienten durch das aggressive Konzept aus Zytoreduktion und HIPEC nicht nur „erfolgreich operiert“ werden sollten, sondern auch einen Überlebensvorteil mitnehmen können. Denn ehrlich erwähnt werden muss an dieser Stelle auch die Tatsache, dass die aktuell erreichten 5-Jahresüberlebensraten der peritonealen Metastasierung anderer Ursprungsentitäten nur durch eine massive Weiterentwicklung der systemischen Chemotherapie erreicht werden konnten (Zeineddine et al., 2023), (Lorusso et al., 2018). Eine technische Operabilität des peritonealen Tumorbefalls bedeutet nach heutigem Wissen für viele Entitäten noch keinen unmittelbaren Überlebensvorteil. Wie bei jeder neuen und innovativen Therapieform herrschte Unwissen über absolute und relative Kontraindikationen für die maximale Zytoreduktion und HIPEC. Als Beispiel soll hier ein fiktiver Patientenfall dienen

und zwar ein Patient mit einem Magenkarzinom mit einem PCI von 25. Hinsichtlich des Verteilungsmusters soll der Patient technisch chirurgisch problemlos operabel sein. Vor 20 Jahren wäre hier eine maximale Zytoreduktion und HIPEC erfolgt in dem Glauben, dass es die einzige semi-kurative Option für diesen Patienten wäre. Die deutschen StuDoQ-Daten, publiziert 2020 von Frau Prof. Rau aus der Charité, zeigen hier jedoch eine ganz andere Realität (Rau et al., 2020). Die 5-Jahresüberlebensrate der gesamten Kohorte lag nur bei 6%. Nach dem Setzen von PCI-Grenzwerten konnten prognostische Gruppen generiert werden, welche klar machen, dass unser fiktiver Patient von dieser Therapie keineswegs einen onkologischen Benefit erfahren hat. In der Subgruppenanalyse dieser Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit einem PCI von 0-6 ein medianes Überleben von 18 Monaten hatten. Bei einem PCI von 7-15 betrug die durchschnittliche Überlebensrate nur zwölf Monate. Bei allen Patienten mit einem PCI >16 sogar im Durchschnitt nur fünf Monate. Hier ergab sich eine deutliche statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse, welche auch für andere Tumorentitäten festgestellt wurden (Barat et al., 2023) (Rau et al., 2020), schmäleren natürlich die Akzeptanz bei den internistischen Onkologen, da aufgrund von insuffizienten Selektionskriterien das mediane Gesamtüberleben nicht vollends überzeugen konnte. Des Weiteren wurde durch die Ergebnisse auch klargelegt, dass die alleinige technische Operabilität kein Gradmesser für die Durchführung dieser dualen Therapie war. Die Bemühungen fokussierten sich in weiterer Folge auf prognostische Scores, welche teils unterschiedliche klinische und therapie-relevanten Parameter einfließen ließen, um Patienten anhand dieser Kriterien in prognostische Gruppen einzuteilen und somit die Selektion der Patienten besser zu steuern. Hier ist zum Beispiel der PSDSS (Peritoneal Surface Disease Severity Score) (Esquivel et al., 2014), der COMPASS (Colorectal Peritoneal Metastases prognostic surgical score) (Demey et al., 2017) und der BIOSCOPE-score [Biological Score of Colorectal Peritoneal Metastases] (Schneider et al., 2018) zu nennen. Der PSDSS schließt Aspekte der klinischen Untersuchung, den intraoperativ erhobenen PCI und histopathologische Parameter mit ein. Der COMPASS-score, welcher ebenfalls auf die kolorektale peritoneale Metastasierung ausgelegt ist, inkludiert das Alter

der Patienten, ebenfalls den PCI, den Lymphknotenstatus sowie das Vorliegen einer siegelringzelligen Differenzierung des Primärtumors. Der BIOSCOPE-Score besteht aus dem PCI, dem N-Status und dem Grading. Außerdem bezieht er das Vorliegen einer RAS/RAF-Mutation mit ein. Auch dieser Score wurde für Patienten mit kolorektaler peritonealer Metastasierung validiert. All diese Scores haben eine entscheidende Gemeinsamkeit, welche ihre klinische Praktikabilität im Sinne einer Erleichterung der Entscheidungsfindung pro oder contra einer maximalen Zytoreduktion und HIPEC deutlich einschränkt. Alle vorgestellten Scores beziehen auch intraoperativ gewonnene Parameter mit ein, sodass diese Scores dem Behandlungsteam präoperativ keine Auskunft darüber geben können, ob ein Patient kurativ operabel ist oder nicht. Keiner dieser Scores beeinflusst also die Indikationsstellung.

Das Zünglein an der Waage ist somit die Erhebung des PCI-Wertes. Der von Sugarbaker vorgestellte PCI-Wert und dessen Kalkulation wurde für das offene median laparotomierte Abdomen entworfen (Jacquet and Sugarbaker, 1996). Die Bestimmung der PCI-Werte auf anderen Wegen, radiologisch oder minimal-invasiv, stößt auflösungsbedingt und technisch an Grenzen und spiegelt somit immer unscharfe Werte wider, welche eventuell zu einer klinischen Entscheidung führen, die sich dann im tatsächlichen operativen Situs als falsch herausstellten. Die radiologische Bestimmung des PCIs mittels Computertomographie zeigte sich als nicht adäquat verwertbar, denn sie führt in aller Regel zu einer mehr oder minder ausgeprägten Unterschätzung des wahren PCI-Wertes. In der Publikation von Koh et al. konnte gezeigt werden, dass die korrekte Tumorknotengröße nur in 60% bestimmt werden konnte und dass es in 33% der Fälle zu einer Unterschätzung des PCI-Wertes gekommen war (Koh et al., 2009). Frappierend war die Sensitivität für die Detektion von peritonealen Knoten kleiner 5mm, welche lediglich bei 11% lag. Diese Daten verdeutlichen, dass die CT als Entscheidungshilfe zur Patientenselektion in dieser Konstellation nur eingeschränkt angewandt werden kann. Dies führte dazu, dass zunehmend die diagnostische Laparoskopie als Teil des präoperativen Stagings bei Patienten mit einer peritonealen Metastasierung Einzug gehalten hat. Auch hier zeigten sich bei der PCI-Bestimmung jedoch rein technisch-anatomische Limitationen.

Peritoneale Tumorablagerungen finden sich im Allgemeinen nicht willkürlich im Abdomen verteilt, sondern verstärkt in Bereichen, an denen natürlicherweise wenig Peristaltik herrscht (Carmignani et al., 2003), (Szadkowska et al., 2023). Diese Regionen sind beispielsweise die Treitz'sche Flexur, der ileozökale Übergang, die parakolischen Rinnen, der Sulcus rex sowie paracaval im Bereich des Lebersegments I. Nicht alle dieser Stellen lassen sich im Rahmen der PCI-Bestimmung einwandfrei beurteilen – einerseits aufgrund der limitierten Angulierbarkeit laparoskopischer Instrumente, andererseits bedingt durch den physiologischen Körperbau einzelner Patienten. Auch durch eine präoperativ durchgeführte diagnostische Laparoskopie kann der PCI-Wert also nicht suffizient beurteilt werden. Sicher ausgeschlossen werden kann jedoch in den meisten Fällen ein miliärer Befall des Dünndarmes, welcher häufig klein-nodulär ist und somit dem CT sehr häufig entgeht. Eigene Daten aus Tübingen bestätigen dies und zeigten ein Unterschätzen des PCIs durch die Laparoskopie in >60% der Fälle (Yurttas et al., 2022). In vielen Fällen ist durch eine Laparoskopie also eine Beurteilbarkeit der Operabilität des Dünndarms gegeben und es können auch Befunde, welche für das CT zu klein sind, detektiert werden (Ho and Tay, 2023). Gleichzeitig kann aber auch die Kombination aus CT und Laparoskopie den tatsächlichen PCI des offen explorierten Abdomens nicht suffizient widerspiegeln und es kann präoperativ keine abschließende Aussage hinsichtlich einer möglichen Zytoreduktion getroffen werden. Im Endeffekt muss bei beiden Modalitäten eher mit einem zu niedrigen PCI im Rahmen des Stagings gerechnet werden.

Zusammenfassend steht man bei Patienten mit einer peritonealen Metastasierung vor einem diagnostischen und folglich auch einem therapeutischen Dilemma. Sowohl die vorhandenen Scores allein oder im Einklang mit der präoperativen Bildgebung (CT sowie die diagnostische Laparoskopie) vermögen es nicht vor der Operation die Operabilität von Patienten adäquat vorherzusagen (Di Donna et al., 2023). Alle erwähnten Scores berücksichtigen mit dem PCI einen intraoperativen Parameter, für dessen Bestimmung man die Patienten explorativ laparotomieren muss. Die

präoperativen Aussagen durch eine CT und oder eine Laparoskopie bringen eine zum Teil relevante Unschärfe in Bezug auf die PCI-Bestimmung mit sich.

Genau an diesem Aspekt setzt nun der PROP-Score an, welcher im Rahmen dieser Doktorarbeit in einem retrospektiven Setting am eigenen Patientengut analysiert wurde (Yong et al., 2019). Der innovative Charakter dieses Scores ist sicherlich durch die Tatsache bedingt, dass erstmalig bei einem solchen Score lediglich präoperative Parameter miteinfließen. Auch das Ziel der Erfassung des Scores bzw. die Aussagekraft der Ergebnisse ist eine andere, als wenn man zum Vergleich beispielsweise den oben im Text erwähnten PSDSS, COMPASS oder den BIOSCOPE-Score anwendet. Die drei zuletzt genannten Scores sollen eine Grundlage dafür bilden, dass die Patienten anhand der erfassten Kriterien in prognostische Gruppen eingeteilt werden können.

Der PROP-Score ist dazu konzipiert, dem Behandlungsteam präoperativ eine Einschätzung zu geben, inwiefern ein Patient überhaupt kurativ operabel ist oder nicht. Somit könnten theoretisch bei Etablierung des Scores und konsequenter Anwendung im Rahmen der Indikationsstellung den Patienten nicht-therapeutischen Laparotomie erspart werden. Die Originalpublikation zum PROP-Score schloss insgesamt 56 Patienten mit einer peritonealen Metastasierung kolorektalen Ursprungs in die Analyse ein (Yong et al., 2019). Intention der Autoren war die Vorhersagbarkeit eines nicht-resektablen Befundes und gleichzeitig den PROP-Score mit den anderen Scores zu vergleichen. Hier konnte gezeigt werden, dass der PROP-Score in der Vorhersagegenauigkeit (86%), Sensitivität (100%) und Spezifität (68%) dem PSDSS und dem BIOSCOPE-Score überlegen war. Diese Ergebnisse zeigen, dass der PROP-Score in der Lage ist, bei Patienten mit nicht-resektable Befunden diese Inoperabilität bereits präoperativ mit einer sehr hohen Genauigkeit vorherzusagen. Abweichend von der Originalpublikation haben wir den PROP-Score am eigenen Patientenkollektiv evaluiert, um vier konkrete Fragestellungen zu beantworten und um dadurch die Aussagekraft für die klinische Anwendbarkeit des Scores weiter zu verbessern. Die Publikation von Yong ZZ et al. zeigte, dass der PROP-Score von 6 mit einer Spezifität von 95% einen nicht-

resektablen Befund präoperativ detektieren kann, so dass die erste zu beantwortende Fragestellung im Rahmen dieser Doktorarbeit war, ob auch in unserem untersuchten Patientenkollektiv ein Cut-off von 6 Punkten einen nicht-zytoreduzierbaren Befund sicher wiedergeben konnte. Um diese Frage im weiteren Verlauf der Diskussion zu adressieren und zu diskutieren, müssen davor noch die diskrepanten Ansichten bezüglich einer „adäquaten“ Zytoreduktion zwischen der Originalpublikation und unserer Analyse dargestellt werden. Die Publikation von Yong ZZ et al. subsumiert die Kategorien CC-0 und CC-1 in die Gruppe der „adäquaten“ Zytoreduktion. Dies ist unserer Ansicht – daher die andere Gruppeneinteilung als in der Originalpublikation – onkologisch für die betroffenen Patienten keine adäquate Zielsetzung. Bei der peritonealen Metastasierung kolorektalen Ursprungs kann – auch im Gegensatz zu der CC-1 Akzeptanz bei anderen peritonealen Erkrankungen - nur eine abschließende CC-0 Situation als ein akzeptables chirurgisches Outcome bezeichnet werden. Dies wird auch in der gängigen Literatur zur kolorektalen peritonealen Metastasierung so interpretiert (Barat et al., 2023). In der Originalpublikation zum PROP-Score zeigten sich drei der neun PROPS-Kriterien bezüglich der Vorhersagbarkeit einer kompletten Zytoreduktion am signifikantesten. Dies waren eine tastbare Tumormasse, der CT-graphische Nachweis von Aszites sowie ein sogenannter Omental cake in der Schnittbildgebung. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen unseres Kollektives, da keiner der 41 Patienten, welche CC-0 reseziert wurden, in der klinischen Untersuchung eine palpable Tumormasse hatte. Auch in den CT-Befunden hatte kein Patient der CC-0 Gruppe einen Omental cake. Somit kann das Fehlen dieser beiden präoperativ erhobenen Stigmata sehr suggestiv sein, dass eine CC-0 Resektion möglich ist. Wir konnten zeigen, dass der Cut-off von 6 Punkten im PROP-Score statistisch signifikant war ( $p < 0.0001$ ) und somit sehr verlässlich zwischen den CC-0 und CC-1 resezierten Patienten unterscheiden kann. Dies ist nach unserem Wissen in der Literatur der erste Score mit der Kapazität, eine signifikante und verlässliche präoperativen Aussage über den zukünftigen Resektionsstatus zu geben und stellt somit die größte Innovation auf diesem Gebiet der vergangenen Jahre dar. Auch gerade vor dem Hintergrund,

dass wie eingangs bereits erwähnt, besonders die CT und die Laparoskopie im präoperativen Setting keine sichere Einschätzung der Tumorlast liefern können. An unserer Kohorte wies der PROP-Score eine Gesamt-Spezifität für CC-0 und CC-1 von 75% auf, jedoch nur auf die CC-0 Kohorte ergab sich eine Spezifität von 90% und eine Sensitivität von 78,3%. Der positive bzw. negative Vorhersagewert mit 81,8% und 87,8% bestätigte die Anwendbarkeit zur Vorhersage der Operabilität. Nach dem statistisch signifikanten Unterschied von CC-0 und CC-1 war ein Cut-off von 6 Punkten ebenso hoch statistisch signifikant ( $p < 0.00001$ ) um zwischen der CC-0 und der CC-2/3 Kohorte zu differenzieren. Am ehesten bedingt durch die zu geringen Fallzahlen konnte ein Cut-off Wert von 6 nicht statistisch signifikant ( $p = 0.115$ ) zwischen CC-1 und CC-2/3 Kohorten unterscheiden. Für den Patientenselektionsprozess stellt diese Einschränkung sicherlich keine Minderung der Wertigkeit des Scores dar, da im klinischen Setting aufgrund des Ziels einer CC-0 Resektion diese Unterscheidung zwischen CC-1 und CC-2/3 gar nicht notwendig ist. Die medianen PROP-Scores für die CC-0, CC-1 und CC-2/3 Kohorte lagen in den drei Gruppen bei 3,41, 7,23 und 10,77 Punkten. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der Patientenkohorten aus der Originalpublikation, in der ein PROP-Score  $> 10$  eine 100% Spezifität für einen inoperablen Befund aufwies. Auch die ROC-Analyse mit einer AUC von 0.919 bestätigt die hohe Diskriminierungsfähigkeit des PROP-Scores.

Die Korrelation zwischen den PROP-Score Werten und den PCI-Werten der Patienten zeigt außerdem die Möglichkeit, durch den PROP-Wert präoperativ die Tumorlast zu evaluieren. Zusammenfassend können aus diesen Daten folgende Schlussfolgerungen abgeleitet werden: Ein PROP-Score von kleiner 6 und größer 10 geben signifikante Hinweise auf die Möglichkeit bzw. Unmöglichkeit einer kompletten Zytoreduktion. Nun ergibt sich die Frage des therapeutischen Prozederes für die Patienten, welche PROP-Scores von größer 6 und kleiner 10 haben. In unseren Kohorten hatten die CC-1 Kohorte einen medianen PROP-Score von 7,23 und somit ist der Korridor von größer 6 und kleiner 10 am ehesten der CC-1 Kohorte zuzurechnen. Diese Schlussfolgerung ist jedoch sehr vorsichtig zu interpretieren, da aufgrund der niedrigen Fallzahlen hier keine abschließenden und definitiven Aussagen zu tätigen sind.

In unserem Patientenkollektiv waren die überwiegende Mehrzahl der Patienten einer CC-0 Resektion zugeführt worden (n=41/63; 65%). In der Publikation von Yong ZZ et al. waren es lediglich 41% (n=11/27). Der mediane PCI unseres analysierten Patientengutes war 14,28 und isoliert für die CC-0/CC-1 Kohorte 11,7. In der Publikation von Yong ZZ et al. war der PCI-Wert der Patienten die erfolgreich operiert wurden, also alle Patienten mit einem CC-0/CC-1 Status, bei 10 Punkten. Dies bedeutet, dass in unserer Patientenkohorte trotz eines höheren medianen PCI-Wertes eine deutlich höhere Rate an CC-0 Resektionen erfolgen konnte. Die erreichte CC-0 Rate von 65% wäre unter heutzutage angelegten Indikationsrichtlinien ebenso grenzwertig akzeptabel. Dies kann durch die Tatsache erklärt werden, dass es mit den betrachteten zehn Jahren einen langen Rekrutierungszeitraum der Patienten gab mit einer in der Vergangenheit zu liberalen Indikationsstellung für eine Zytoreduktion und HIPEC. In unserer CC-1 Kohorte lagen insgesamt sieben Patienten (n=7/13; 53%) mit einem PCI >17. Mit diesem Wert würde bei den unter heutigen Kriterien keine up-front Zytoreduktion und HIPEC stattfinden. Hierdurch kann natürlich retrospektiv unsere Rate an CC-1 Resektion erklärt werden. Alle Patienten, welche nicht kurativ-operabel waren (CC-2/3- Kohorte), hatten einen PCI >18. Dies spiegelt auch die Sinnhaftigkeit des therapeutischen PCI-Korridors wider und passt zum aktuellen Konsens mit Cut-off PCI-Werten zwischen 15 und 18.

Der PCI stellt für alle Tumorentitäten entitätsübergreifend das zentrale prognostische Kriterium dar. Eine Ausnahme bildet hierbei das Pseudomyxoma peritonei, bei dem vorrangig das histologische Grading die prognostische Einschätzung bestimmt. Auch beim Ovarialkarzinom sind bislang keine validierten PCI-Grenzwerte einer chirurgischen Herangehensweise etabliert wodurch der PCI in der klinischen Entscheidungsfindung nicht diese zentrale Rolle spielt (Glehen et al., 2010) (Goere et al., 2015, Glehen et al., 2010, Yonemura et al., 2010) (Zanon et al., 2004) (Di Giorgio et al., 2008).

Für das Ovarialkarzinom existierten hierzu lediglich retrospektive Arbeiten (Zanon et al., 2004) (Di Giorgio et al., 2008) (Cotte et al., 2007) in denen sich der prognostische Cut-off bezüglich des PCI-Wertes zwischen 12 und 15

Punkten bewegt. Einzug in die klinische Routine hat weder die Kalkulation des PCI-Index noch der Abbruch des Versuchs einer maximalen Zytoreduktion bei hoher PCI-Last gehalten. Lediglich die technische Operabilität spielt für die Entscheidung der Durchführung einer Zytoreduktion eine Rolle. Klarer definiert hingegen ist dieser Schwellenwert beim peritoneal metastasierten kolorektalem Karzinom. Daten aus Frankreich liefern hierzu entscheidende Ergebnisse (Goere et al., 2015). Eingeschlossen wurden 180 Patienten, 139 in der kurativen Therapiegruppe und 41 in der palliativen Therapiegruppe, bei denen keine komplette Zytoreduktion und HIPEC durchgeführt werden konnte. Ab einem PCI-Wert von 17 zeigten sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein signifikanter Unterschied zwischen kurativer und palliativer Therapiegruppe. Der mittlere PCI in beiden Gruppen war  $11 \pm 7$  in der kurativen und  $23 \pm 7$  in der palliativen Gruppe. Nach einem follow-up von 60 Monaten betrug das 3-Jahres Gesamtüberleben 52% bzw. 7%. Diese Daten zeigten klar, dass Patienten mit einer kolorektalen peritonealen Metastasierung, auch wenn eine technische Operabilität aufgrund eines günstigen PCI-Verteilungsmuster vorliegen würde, nicht von diesem dualen Ansatz bestehend aus maximaler Zytoreduktion und HIPEC profitieren dürften. Die Bedeutung der technischen Operabilität wird alleinig durch das PCI-Verteilungsmuster in die beschriebenen 13 Quadranten bestimmt. In der Studie von Goére et al. wurden die 41 Patienten, bei denen keine maximalen Zytoreduktion und HIPEC möglich war bezüglich der Gründe hierfür evaluiert. Die mit Abstand häufigsten Gründe waren der schiefe PCI-Index ( $n=16$ ) sowie das negative Verteilungsmuster im Sinne eines diffusen Befalls des Dünndarmes bzw. des Dünndarmmesenteriums ( $n=12$ ). Diese Verteilung kann intraoperativ eine technische Inoperabilität bedeuten, weil dann gegebenenfalls zu viel oder sogar der gesamte Dünndarm entfernt werden müsste. Somit können lediglich 12 PCI-Punkte (Bereiche oberes/unteres Ileum und Jejunum) bereits eine technische Inoperabilität bei rein quantitativ moderatem PCI-Index bedeuten. Vergleichbar mit der Studie von Goére et al. war der mediane PCI in unserer Analyse 11,7 bezogen auf Patienten mit einer CC-0/CC-1 Resektion.

In der Originalpublikation bekommt der Leser keine Informationen bezüglich weiterer operativer Parameter und Morbiditäts- und Mortalitätskennzahlen. Die

Schnitt-Nahtzeiten waren in der CC-0, CC-1 und CC2/3-Kohorte 366, 389 und 184 Minuten. Dies deckt sich mit den Ergebnissen der zuletzt publizierten PRODIGE-7 Studie, in der bei der Gruppe der Patienten, die eine Zytoreduktion mit HIPEC erhalten haben, die mediane Schnitt-Naht-Zeit 365 Minuten war und in der Gruppe ohne HIPEC 300 Minuten (Quenet et al., 2021). Die Re-Operationsrate in unserer Patientenkohorte lag bei 12,9% (n=7/54) und ist somit deutlich geringer ausgefallen als in der Studie von Qu  net et al. mit einer Re-Operationsrate im Zytoreduktions und HIPEC-Arm von 22,5% (n=30/133). Auch hinsichtlich des Tumorbefalls verglichen durch die PCI-Werte lassen sich die Ergebnisse mit den Daten der PRODIGE-7 Studie vergleichen. So sind dort in den zwei untersuchten Kohorten die PCI-Werte im Median bei 9 bzw. bei 10. In unserem gesamten Kollektiv mit einem medianen PCI von 14 und einem durchschnittlichen PCI von 9,85 der CC-0 Gruppe ist die Tumorlast absolut vergleichbar. Insgesamt deutet dies auf eine sehr gute chirurgische Operationsqualit  t in unserer Kohorte hin. Ebenso zeigen sich Morbiditäts- und Mortalit  tsparameter in unserem Patientenkollektiv mehr als akzeptabel und auch im Vergleich mit der PRODIGE-7 Studie deutlich besser. Die 90-Tages Mortalität war 0% wohingegen in der Studie von Qu  net et al. die Gesamtmortalität 2,65% (n=7/265) betrug. Insgesamt erlitten in unserem Kollektiv 12,69% (n=8/63) eine postoperative Komplikation, welche nach Clavien-Dindo >3a kategorisiert wurde. Im Vergleich hierzu erlitten in der PRODIGE-7-Studie 42% (n=56/133) innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ eine Komplikation, welches als Clavien-Dindo >3 eingestuft wurde. Zusätzlich war in der CC-2/3 Kohorte kein Patient von einer operativen Revision betroffen und kein Patient hatte eine Komplikation >2 nach Clavien Dindo. Vier der insgesamt eingeschlossenen Patienten blieben vollständig komplikationsfrei. Vor dem Hintergrund dieser günstigen Komplikationsverteilung kam es in keinem Fall zu einer relevanten Verzögerung der Rekonvaleszenzphase. Die notwendige Einleitung der palliativen Systemtherapie konnte somit aus chirurgischer Sicht bei allen Patienten innerhalb des vorgesehenen postoperativen Zeitfensters erfolgen.

Auch dieser Vergleich zeigt, dass es trotz einer in den ersten Jahren des Analysezeitraums aggressiveren Indikationspolitik zu sehr moderaten Morbiditäts- und Mortalitätskennzahlen gekommen ist. Dies ist einerseits Ausdruck einer hohen chirurgischen Qualität, andererseits aber ebenso Resultat einer exzellenten anästhesiologischen und intensivmedizinischen Betreuung sowie eines effektiven postoperativen Komplikationsmanagements im Rahmen des stationären Aufenthalts.

Daten bezüglich der Verwendung einer pseudo-neoadjuvanten Chemotherapie vor der Durchführung der Zytoreduktion und HIPEC zeigten auch deutliche Unterschiede im Vergleich zu den Daten von Quénet et al (Quenet et al., 2021). In unserem analysierten Patientengut erhielten nur 7,94% (n= 5/63) der Patienten keine präoperative Chemotherapie wohingegen es in der PRODIGE-7 Studie fast doppelt so viele waren (14%; n=19/133). Die Daten zeigen, dass der Trend in beiden Studien pro systemische Chemotherapie vor der Durchführung einer Zytoreduktion und HIPEC war. Diese therapeutische Entscheidung war lange nicht durch randomisiert kontrollierte Daten belegt. Der am diesjährigen ASCO-GI vorgestellte Abstract der CAIRO-6 Studie hat erstmals in einer Phase-III Studie den klinischen Benefit einer perioperativen Chemotherapie beim peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinom analysiert (van Eeghen EE, 2025). Nach einem medianen Follow-up von 41 Monaten ergab sich durch die Durchführung einer perioperativen Chemotherapie kein Überlebensvorteil (44 Monate versus 39 Monate; HR=0,85; p=0.28). Die 90-Tagesmorbidiät war tendenziell höher in der Gruppe, welche eine Chemotherapie erhielt (36% versus 26%). Diese randomisiert-kontrollierten Daten zeigen erstmals, dass die Durchführung einer perioperativen Systemtherapie keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben zu haben scheint und somit aktuell die primäre Operation zu favorisieren ist. Diese Daten spiegeln sich auch in einer aktuell publizierten Meta-Analyse zu diesem Thema wieder (Tonello et al., 2024). Bei dieser Analyse wurden insgesamt 4523 Patienten eingeschlossen und die Durchführung einer präoperativen Chemotherapie hatte keinen Benefit bezüglich des Langzeitüberlebens.

Die Wahl des Chemotherapeutikums im Zuge der HIPEC unterliegt einer sehr großen nationalen und internationalen Heterogenität mit unterschiedlichen Medikamenten, Dosierungen und Applikationsdauern. Dies machte es natürlich sehr schwierig Vergleiche anzustellen und somit belastbare Aussagen über den Vorteil oder Nachteil einzelner Schemata zu treffen. Seit der PRODIGE-7 Studie hat sich die Sicht auf die HIPEC grundsätzlich geändert bzw. die grundsätzliche Gabe wird ganz neu diskutiert (Quenet et al., 2021). Die Daten zeigten, dass die Hochdosis Oxaliplatin-HIPEC (360-460mg/m<sup>2</sup>) über eine Dauer von 30 Minuten keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Zytoreduktion erbrachte. In Folge der Publikation dieser Studie änderte sich die chirurgisch-onkologische Herangehensweise, sodass eine Vielzahl an durchführenden Zentren wieder auf eine HIPEC für die Indikation einer peritonealen Metastasierung kolorektalen Ursprungs mit Mitomycin C für die Indikation einer peritonealen Metastasierung eines kolorektalen Ursprungs umgestiegen ist. Bis dato gibt es jedoch keine randomisiert-kontrollierte Studie, welche die Effektivität bezüglich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens für Mitomycin C und Oxaliplatin analysierte. Die Entscheidung für das eine oder das andere basierte somit nie auf belastbaren Daten. Eine rezente Meta-Analyse aus dem Jahre 2025 (Kazi et al., 2025), welche insgesamt 3406 Patienten eingeschlossen hat, zeigt keinen Unterschied zwischen Mitomycin C und Oxaliplatin hinsichtlich des Gesamtüberlebens und der postoperativen Morbidität. Für unser analysiertes Patientengut wurde eine andere Grundlage herangezogen. Insgesamt wurden 33 HIPEC-Prozeduren mit Oxaliplatin (i.p.) und 5-FU (i.v.) und 21 HIPEC-Prozeduren mittels Cisplatin durchgeführt. Da es nach der Veröffentlichung der Daten der PRODIGE-7 Studie keine Evidenz für den Sprung von Oxaliplatin auf Mitomycin C gab, wurden ab 2021 alle HIPECs in Tübingen mittels Cisplatin durchgeführt und zwar auf Basis der Van-Driel Studie (van Driel et al., 2018). In dieser Studie wurden Patienten mit Ovarialkarzinomen und einer stabilen Erkrankungssituation nach mindestens drei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie einem Intervall-Debulking und HIPEC unterzogen. Diese wurde mit Cisplatin 100mg/m<sup>2</sup> angepasst auf die Körperoberfläche für 90 Minuten durchgeführt und zeigte statistisch signifikante Überlebensvorteile für den

HIPEC-Arm (HR: 0.66; p=0.003). Die Durchführung einer Cisplatin-basierten HIPEC beim peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinom wurde in der rezenten Literatur auch durch anderen Autoren untersucht und wird durch tierexperimentelle Studien untermauert (Cesna et al., 2018), (Tang et al., 2006), (Cavaliere et al., 2000), (Cavaliere et al., 2011, Pilati et al., 2003). Die oft im Zusammenhang mit einer Cisplatin-HIPEC erwähnte Nephrotoxizität sollte zwingend durch die prophylaktische Gabe von Na-Thiosulfat intra- bzw. postoperativ adressiert werden. Diese Nephroprotektion wurde bei allen Cisplatin-basierte HIPECs in unserem analysierten Patientenkollektiv durchgeführt und in keinem der 21 Fälle kam es zu einer messbaren Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne eines Nierenversagens. Nichtsdestotrotz gibt es aktuell keine randomisiert-kontrollierten Studien zum Einsatz von Cisplatin im Rahmen der HIPEC bei diesem Patientengut und somit sollte dies in Zukunft im Rahmen vergleichender randomisierter Studien adressiert werden.

Zusammenfassend stellt der PROP-Score ein sehr nützliches Tool dar, um dem Behandlungsteam die präoperative Entscheidungsfindung zu erleichtern. Es ist nach unserem Kenntnisstand der erste Score, welche lediglich präoperativ erhebbare Variablen miteinbezieht und mit einer statistischen Signifikanz zwischen maximal zytoreduzierbaren Patienten und Patienten mit inoperablen Befunden diskriminieren kann. Die Kombination aus diagnostischer Laparoskopie, CT-Untersuchung des Abdomens und Miteinbeziehung des PROP-Scores könnte die optimale Herangehensweise an dieses diagnostische und therapeutische Dilemma darstellen, um Patienten in weiterer Folge nicht-therapeutische Laparotomien zu ersparen. Auf der anderen Seite ist der Datenschatz aktuell nicht derart ausgeprägt, als dass man Patienten mit einem grenzwertigen PROP-Score den Versuch der maximalen Zytoreduktion und HIPEC versagen würde. Hierzu sind Daten von weitaus größeren Kohorten nötig, um die Belastbarkeit des Scores weiter zu evaluieren. Des Weiteren könnte man in Zukunft den PROP-Score auch bei anderen Tumorentitäten wie beispielsweise dem Ovarialkarzinom retrospektiv validieren.

#### **4.1. Limitationen**

Die erste Limitation dieser Arbeit liegt im retrospektiven Studiendesign begründet. Wie bei allen retrospektiven Analysen besteht die grundsätzliche Problematik potenziell ungleich verteilter Patientenkollektive mit möglicherweise verzerrenden Co-Variablen, was die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen kann. Im vorliegenden Fall muss diese Limitation jedoch differenziert betrachtet werden. Ausschlaggebender als das Design selbst ist die potenzielle Subjektivität bei der Erhebung einzelner, für den Score relevanter Variablen. Der PROP-Score beinhaltet nämlich zwei im Rahmen der klinischen Untersuchung festgestellten Umstände. Einerseits das Vorhandensein eines meteoristisch geblähten Abdomens und andererseits tastbare Tumormassen. Da die Feststellung dieser beiden Umstände einem subjektiven Charakter unterliegen könnte, könnte es hier zu falsch positiven oder auch zu falsch negativen Ergebnissen gekommen sein. Entkräftend muss zu diesem Aspekt gesagt werden, dass die Sprechstunde für peritoneale Erkrankungen an der Abteilung für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsklinikums Tübingen im betrachteten Zeitraum immer von einem personell gleich besetzten Team erfolgte, so dass konstatiert werden kann, dass in der dezidiert durchgeführten klinischen Untersuchung und auch aufgrund der Häufigkeit solcher klinischen Symptome eine gleichbleibende Dokumentationslinie vorgeherrscht hat. Das Thema der Subjektivität muss man im Rahmen des PROP-Scores auch in Bezug auf die radiologische Befundung der Schnittbildgebung diskutieren. Der PROP-Score beinhaltet die Variable „Befall des Dünndarms in der CT-Bildgebung“. Da die Befundungen nicht zwangsweise durch denselben Radiologen durchgeführt wurden und auch die Befunde teilweise von externen radiologischen Abteilungen stammen, kann es deswegen auch hier zu falsch positiven als auch zu falsch negativen Befunden gekommen sein, wodurch der Gesamtscore einzelner Patienten nach unten oder nach oben verändert wurde.

Die zweite Limitation dieser Arbeit, neben der Subjektivität der Erhebung der Variablen stellt sicherlich der lange Rekrutierungszeitraum mit wechselnden HIPEC-Schemata dar. Da es bis dato keine randomisierte Phase-III Studie,

welche die unterschiedlichen HIPEC-Zytostatika miteinander vergleicht, kann der Effekt der unterschiedlichen HIPEC-Schemata auch nicht beurteilt werden. Aufgrund dieser Tatsache sowie auch aufgrund des Umstandes fehlender Follow-up Daten, erschien das Berechnen des Gesamtüberlebens aber auch des krankheitsfreien Überlebens für unsere Kohorten als nicht zielführend, da hier sicherlich zu viele Variablen im retrospektiven Setting einen Einfluss genommen hätten, der nicht abzuschätzen gewesen wäre.

Die dritte Limitation, welche generell auf retrospektiven Arbeiten zum Thema peritoneale Metastasierung zutrifft, kann in unserer Arbeit vernachlässigt werden. Die Operationen, die intraoperative Bestimmung des PCI-Wertes und die abschließende Beurteilung des CC-Status, wurden immer von einem aus zwei Chirurgen bestehenden operativen Team durchgeführt. so dass ein mögliches Bias hier als äußerst unwahrscheinlich anzusehen ist. Nichtsdestotrotz, obwohl es aus onkologischen Gesichtspunkten zu fordern ist, kam es in dieser Arbeit bei 13 Patienten zu keiner CC-0 Resektion, sondern zu einem postoperativen CC-1 Status. Dies kann sicherlich durch den Umstand erklärt werden, dass in den ersten Jahren des Rekrutierungszeitraums für diese Arbeit die Indikationen großzügiger gestellt wurden und auch Patienten mit größerer Tumorlast, welche technisch operabel waren, zytoreduziert wurden.

## 5. Zusammenfassung

Die chirurgischen Therapiekonzepte bei peritonealen Erkrankungen haben sich in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt. Dennoch profitiert nicht jeder Patient in jedem Tumorstadium von einer aggressiven chirurgischen Herangehensweise. Die Kunst des täglichen chirurgischen Wirkens ist die korrekte Patientenselektion und die passende Indikation zu der entsprechenden Erkrankungssituation. Höchste Prämisse von uns Chirurgen sollte der alte lateinische Satz „nihil nocere“ darstellen. Patienten mit kolorektalen Karzinomen stellen die häufigste Patientengruppe mit einem peritonealen Tumorbefall dar. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung und Re-evaluation des bereits publizierten PROP-Scores, welcher allein mit präoperativen Faktoren die Machbarkeit einer erfolgreiche Zytoreduktion vorhersagen kann. Im Vergleich zu den anderen etablierten Scores, welche sich mit dem postoperativen Outcome beschäftigen, adressiert der PROP-Score im präoperativen Setting die Entscheidung, ob eine Zytoreduktion überhaupt sinnvoll ist oder nicht. In der Originalpublikation erfolgte die Gliederung der betrachteten Patienten in eine Gruppe mit erfolgreicher und eine Gruppe mit nicht durchführbarer Zytoreduktion. Wir haben in unserer Analyse alle Patienten in drei Gruppen unterteilt. Eine Gruppe CC-0, bei der eine vollständige Zytoreduktion möglich war. Eine zweite Gruppe mit allen Patienten, welche CC-1 zytoreduziert wurden und eine dritte Gruppe, bei der keine Zytoreduktion möglich war. Onkologisch betrachtet mit dem heutigen Kenntnisstand ist beim kolorektalen Karzinom eine CC-0 Status zu fordern. In unserem Kollektiv konnte der PROPS statistisch signifikant zeigen, ob eine CC-0 oder eine CC-1 Resektion zu erreichen ist. Gleichzeitig konnten wir auch CC-0 mit CC-2/3 statistisch signifikant diskriminieren. Dies bestätigte sich zusätzlich durch die gezeigte Korrelation zwischen PCI- und PROPS-Werten. Durch die präoperative Anwendung des Scores hätte man also in unserem Kollektiv die Operabilität vorhersagen können. Eine Unterscheidung zwischen CC-1 und CC-2/3 war nicht signifikant durch die PROPS Werte der beiden Gruppen möglich. Hinsichtlich der Komplikationsrate nach Clavien-Dindo und vor allem in Bezug auf die Re-Operationsrate aufgrund einer chirurgischen

Komplikation sind unsere chirurgischen Ergebnisse mit der Literatur absolut vergleichbar. Durch die Exploration hatte keiner der CC2/3 Patienten eine Komplikation mit einer Clavien-Dindo Klassifikation  $>2$ , sodass davon ausgegangen werden kann, dass durch die chirurgische Exploration keine relevante Verzögerung für die Gabe der medikamentösen Therapie entstand. Der PROP-Score sollte zur weiteren Validierung bei größeren Kollektiven bzw. auch im prospektiven Setting angewendet und evaluiert werden.

## 6. Referenzen

### 6.1. Literaturverzeichnis

- ALBANESE, A. M., ALBANESE, E. F., MINO, J. H., GOMEZ, E., GOMEZ, M., ZANDOMENI, M. & MERLO, A. B. 2009. Peritoneal surface area: measurements of 40 structures covered by peritoneum: correlation between total peritoneal surface area and the surface calculated by formulas. *Surg Radiol Anat*, 31, 369-77.
- BAKRIN, N., GILLY, F. N., BARATTI, D., BEREDER, J. M., QUENET, F., LORIMIER, G., MOHAMED, F., ELIAS, D., GLEHEN, O. & ASSOCIATION FRANCAISE DE, C. 2013. Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients. *Eur J Surg Oncol*, 39, 742-7.
- BARAT, S., WIJAYAWARDANA, R. & MORRIS, D. 2023. Outcomes for Colorectal Cancer Cases With Peritoneal Metastases Treated With Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Comparative Analysis of Survival Between Peritoneal Carcinomatosis Scores - PCI in a Single Centre. *Anticancer Res*, 43, 3529-3538.
- CARMIGNANI, C. P., SUGARBAKER, T. A., BROMLEY, C. M. & SUGARBAKER, P. H. 2003. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev*, 22, 465-72.
- CAVALIERE, F., DE SIMONE, M., VIRZI, S., DERACO, M., ROSSI, C. R., GAROFALO, A., DI FILIPPO, F., GIANNARELLI, D., VAIRA, M., VALLE, M., PILATI, P., PERRI, P., LA PINTA, M., MONSELLATO, I. & GUADAGNI, F. 2011. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol*, 37, 148-54.
- CAVALIERE, F., DI FILIPPO, F., BOTTI, C., COSIMELLI, M., GIANNARELLI, D., ALOE, L., ARCURI, E., AROMATARIO, C., CONSOLO, S., CALLOPOLI, A., LAURENZI, L., TEDESCO, M., DI ANGELO, P., GIUNTA, S. & CAVALIERE, R. 2000. Peritonectomy and hyperthermic antitumoral perfusion in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*, 26, 486-91.

- CERRUTO, C. A., BRUN, E. A., CHANG, D. & SUGARBAKER, P. H. 2006. Prognostic significance of histomorphologic parameters in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med*, 130, 1654-61.
- CESNA, V., SUKOVAS, A., JASUKAITIENE, A., NAGINIENE, R., BARAUSKAS, G., DAMBRAUSKAS, Z., PASKAUSKAS, S. & GULBINAS, A. 2018. Narrow line between benefit and harm: Additivity of hyperthermia to cisplatin cytotoxicity in different gastrointestinal cancer cells. *World J Gastroenterol*, 24, 1072-1083.
- CLAVIEN, P. A., BARKUN, J., DE OLIVEIRA, M. L., VAUTHEY, J. N., DINDO, D., SCHULICK, R. D., DE SANTIBANES, E., PEKOLJ, J., SLANKAMENAC, K., BASSI, C., GRAF, R., VONLANTHEN, R., PADBURY, R., CAMERON, J. L. & MAKUUCHI, M. 2009. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*, 250, 187-96.
- CORTES-GUIRAL, D., HUBNER, M., ALYAMI, M., BHATT, A., CEELEN, W., GLEHEN, O., LORDICK, F., RAMSAY, R., SGARBURA, O., VAN DER SPEETEN, K., TURAGA, K. K. & CHAND, M. 2021. Primary and metastatic peritoneal surface malignancies. *Nat Rev Dis Primers*, 7, 91.
- COTTE, E., GLEHEN, O., MOHAMED, F., LAMY, F., FALANDRY, C., GOLFIER, F. & GILLY, F. N. 2007. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg*, 31, 1813-1820.
- DEMEY, K., WOLTHUIS, A., DE BUCK VAN OVERSTRAETEN, A., FIEUWS, S., VANDECAVEYE, V., VAN CUTSEM, E. & D'HOORE, A. 2017. External Validation of the Prognostic Nomogram (COMPASS) for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 24, 3604-3608.
- DI DONNA, M. C., CUCINELLA, G., ZACCARIA, G., LO RE, G., CRAPANZANO, A., SALERNO, S., GIALLOMBARDO, V., SOZZI, G., FAGOTTI, A., SCAMBIA, G., LAGANA, A. S. & CHIANTERA, V. 2023. Concordance of Radiological, Laparoscopic and Laparotomic Scoring to Predict Complete Cytoreduction in Women with Advanced Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)*, 15.
- DI GIORGIO, A., NATICCHIONI, E., BIACCHI, D., SIBIO, S., ACCARPIO, F., ROCCO, M., TARQUINI, S., DI SERI, M., CIARDI, A., MONTRUCCOLI, D. & SAMMARTINO, P. 2008. Cytoreductive surgery

- (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*, 113, 315-25.
- 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. *Ann Surg Oncol*, 22, 3640-6.
- ESQUIVEL, J., LOWY, A. M., MARKMAN, M., CHUA, T., PELZ, J., BARATTI, D., BAUMGARTNER, J. M., BERRI, R., BRETCHA-BOIX, P., DERACO, M., FLORES-AYALA, G., GLEHEN, O., GOMEZ-PORTILLA, A., GONZALEZ-MORENO, S., GOODMAN, M., HALKIA, E., KUSAMURA, S., MOLLER, M., PASSOT, G., POCARD, M., SALT, G., SARDI, A., SENTHIL, M., SPILIOITIS, J., TORRES-MELERO, J., TURAGA, K. & TROUT, R. 2014. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*, 21, 4195-201.
- 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. *J Clin Oncol*, 30, 263-7.
- GEBURTSHILFE, D. G. F. G. U. 2022. S3-Leitlinie: Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Register Nr. 032-0350L.
- GLEHEN, O., GILLY, F. N., ARVIEUX, C., COTTE, E., BOUTITIE, F., MANSVELT, B., BEREDER, J. M., LORIMIER, G., QUENET, F., ELIAS, D. & ASSOCIATION FRANCAISE DE, C. 2010. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 17, 2370-7.
- GOERE, D., GLEHEN, O., QUENET, F., GUILLOIT, J. M., BEREDER, J. M., LORIMIER, G., THIBAUDEAU, E., GHOUTI, L., PINTO, A., TUECH, J. J., KIANMANESH, R., CARRETIER, M., MARCHAL, F., ARVIEUX, C.,

- BRIGAND, C., MEEUS, P., RAT, P., DURAND-FONTANIER, S., MARIANI, P., LAKKIS, Z., LOI, V., PIRRO, N., SABBAGH, C., TEXIER, M., ELIAS, D. & GROUP, B.-R. 2020. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 21, 1147-1154.
- GOERE, D., SOUADKA, A., FARON, M., CLOUTIER, A. S., VIANA, B., HONORE, C., DUMONT, F. & ELIAS, D. 2015. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol*, 22, 2958-64.
- GOODMAN, M. T. & SHVETSOV, Y. B. 2009. Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18, 132-9.
- GOVAERTS, K., LURVINK, R. J., DE HINGH, I., VAN DER SPEETEN, K., VILLENEUVE, L., KUSAMURA, S., KEPENEKIAN, V., DERACO, M., GLEHEN, O., MORAN, B. J. & PSOGI 2021. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol*, 47, 11-35.
- HARTER, P., HAHMANN, M., LUECK, H. J., POELCHER, M., WIMBERGER, P., ORTMANN, O., CANZLER, U., RICHTER, B., WAGNER, U., HASENBURG, A., BURGESS, A., LOIBL, S., MEIER, W., HUOBER, J., FINK, D., SCHROEDER, W., MUENSTEDT, K., SCHMALFELDT, B., EMONS, G. & DU BOIS, A. 2009. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*, 16, 1324-30.
- HO, S. Y. A. & TAY, K. V. 2023. Systematic review of diagnostic tools for peritoneal metastasis in gastric cancer-staging laparoscopy and its alternatives. *World J Gastrointest Surg*, 15, 2280-2293.
- HORIE, M., TAKAGANE, K., ITOH, G., KURIYAMA, S., YANAGIHARA, K., YASHIRO, M., UMAKOSHI, M., GOTO, A., ARITA, J. & TANAKA, M. 2024. Exosomes secreted by ST3GAL5(high) cancer cells promote peritoneal dissemination by establishing a premetastatic microenvironment. *Mol Oncol*, 18, 21-43.

- IZQUIERDO, F., SHERMAN, S. K., SCHUITEVOERDER, D. & TURAGA, K. K. 2020. Modern Surgical Techniques in Cytoreductive Surgery. *J Gastrointest Surg*, 24, 454-459.
- JACQUET, P. & SUGARBAKER, P. H. 1996. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*, 82, 359-74.
- JONJIC, N., PERI, G., BERNASCONI, S., SCIACCA, F. L., COLOTTA, F., PELICCI, P., LANFRANCONE, L. & MANTOVANI, A. 1992. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med*, 176, 1165-74.
- KANDA, M. & KODERA, Y. 2016. Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 22, 6829-40.
- KAZI, M., AJITH, A. & BHATT, A. 2025. The Mitomycin versus Oxaliplatin debate on HIPEC in colorectal cancers - An updated systematic review and Meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 51, 110080.
- KLAVER, C. E. L., WISSELINK, D. D., PUNT, C. J. A., SNAEBJORNSSON, P., CREZEE, J., AALBERS, A. G. J., BRANDT, A., BREMERS, A. J. A., BURGER, J. W. A., FABRY, H. F. J., FERENSCHILD, F., FESTEN, S., VAN GREVENSTEIN, W. M. U., HEMMER, P. H. J., DE HINGH, I., KOK, N. F. M., MUSTERS, G. D., SCHOONDERWOERD, L., TUYNMAN, J. B., VAN DE VEN, A. W. H., VAN WESTREENEN, H. L., WIEZER, M. J., ZIMMERMAN, D. D. E., VAN ZWEEDEN, A. A., DIJKGRAAF, M. G. W., TANIS, P. J. & GROUP, C. C. 2019. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4, 761-770.
- KLAVER, Y. L., LEMMENS, V. E., NIENHUIJS, S. W., LUYER, M. D. & DE HINGH, I. H. 2012. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol*, 18, 5489-94.
- KOH, J. L., YAN, T. D., GLENN, D. & MORRIS, D. L. 2009. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*, 16, 327-33.
- KUSAMURA, S., KEPENEKIAN, V., VILLENEUVE, L., LURVINK, R. J., GOVAERTS, K., DE HINGH, I., MORAN, B. J., VAN DER SPEETEN, K., DERACO, M., GLEHEN, O. & PSOGI 2021. Peritoneal

- mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol*, 47, 36-59.
- LENGYEL, E. 2010. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol*, 177, 1053-64.
- LI, J., WANG, A. R., CHEN, X. D., ZHANG, Y. X., PAN, H. & LI, S. Q. 2022. Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in combination with cytoreductive surgery on the prognosis of patients with colorectal cancer peritoneal metastasis: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 20, 200.
- LIM, J. H., QIN, R. X., LY, J., FISCHER, J., SMITH, N., KARALUS, M., WU, L., VAN DALEN, R. & LOLOHEA, S. 2024. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in New Zealand: peri-operative outcomes and service development over a decade. *ANZ J Surg*, 94, 614-620.
- LIU, Q., LIN, J. X., SHI, Q. L., WU, B., MA, H. H. & SUN, G. Q. 2011. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a clinical and pathological study. *Pathol Oncol Res*, 17, 713-9.
- LORUSSO, D., TRIPODI, E., MALTESE, G., LEPORI, S., SABATUCCI, I., BOGANI, G. & RASPAGLIESI, F. 2018. Spotlight on olaparib in the treatment of BRCA-mutated ovarian cancer: design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*, 12, 1501-1509.
- LURVINK, R. J., VILLENEUVE, L., GOVAERTS, K., DE HINGH, I., MORAN, B. J., DERACO, M., VAN DER SPEETEN, K., GLEHEN, O., KEPENEKIAN, V., KUSAMURA, S. & LIST OF, P. C. 2021. The Delphi and GRADE methodology used in the PSOGI 2018 consensus statement on Pseudomyxoma Peritonei and Peritoneal Mesothelioma. *Eur J Surg Oncol*, 47, 4-10.
- MA, J. & ZHANG, S. 2022. Prognostic factors of malignant peritoneal mesothelioma: a retrospective study of 52 female patients. *World J Surg Oncol*, 20, 219.
- MENDOZA-MORENO, F., DIEZ-ALONSO, M., MATIAS-GARCIA, B., OVEJERO-MERINO, E., GOMEZ-SANZ, R., BLAZQUEZ-MARTIN, A., QUIROGA-VALCARCEL, A., VERA-MANSILLA, C., MOLINA, R., SAN-JUAN, A., BARRENA-BLAZQUEZ, S., ORTEGA, M. A., ALVAREZ-MON, M. & GUTIERREZ-CALVO, A. 2022. Prognostic Factors of Survival in Patients with Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer. *J Clin Med*, 11.
- MOHAMED, F. & SUGARBAKER, P. H. 2002. Peritoneal mesothelioma. *Curr Treat Options Oncol*, 3, 375-86.

- NUNEZ-ROCHA, R. E., KIM, A. C. & ADAM, M. 2025. Systemic Therapy and Surgical Management of Peritoneal Mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am*, 34, 253-263.
- OKABE, Y. 2024. Development and organization of omental milky spots. *Immunol Rev*, 324, 68-77.
- OZOLS, R. F., YOUNG, R. C., SPEYER, J. L., SUGARBAKER, P. H., GREENE, R., JENKINS, J. & MYERS, C. E. 1982. Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Res*, 42, 4265-9.
- PASTIER, C., DE HINGH, I. & GOERE, D. 2024. New insights in the management of pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol*, 130, 1316-1325.
- PATRICK-BROWN, T., CARR, N. J., SWANSON, D. M., LARSEN, S., MOHAMED, F. & FLATMARK, K. 2021. Estimating the Prevalence of Pseudomyxoma Peritonei in Europe Using a Novel Statistical Method. *Ann Surg Oncol*, 28, 252-257.
- PELZ, J. O., STOJADINOVIC, A., NISSAN, A., HOHENBERGER, W. & ESQUIVEL, J. 2009. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*, 99, 9-15.
- PILATI, P., MOCELLIN, S., ROSSI, C. R., FOLETTI, M., CAMPANA, L., NITTI, D. & LISE, M. 2003. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*, 10, 508-13.
- PISO, P., GLOCKZIN, G., VON BREITENBUCH, P., SULAIMAN, T., POPP, F., DAHLKE, M., ESQUIVEL, J. & SCHLITT, H. J. 2009. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J*, 15, 236-42.
- QUENET, F., ELIAS, D., ROCA, L., GOERE, 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., GROUP, U.-G. & GROUP, B. I. G. R. 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. *Lancet Oncol*, 22, 256-266.
- RASSY, E., ASSI, T., BOUSSIOS, S., KATTAN, J., SMITH-GAGEN, J. & PAVLIDIS, N. 2020. Narrative review on serous primary

- peritoneal carcinoma of unknown primary site: four questions to be answered. *Ann Transl Med*, 8, 1709.
- RAU, B., BRANDL, A., PISO, P., PELZ, J., BUSCH, P., DEMTRODER, C., SCHULE, S., SCHLITT, H. J., ROITMAN, M., TEPEL, J., SULKOWSKI, U., UZUNOGLU, F., HUNERBEIN, M., HORBELT, R., STROHLEIN, M., BECKERT, S., KONIGSRAINER, I., KONIGSRAINER, A., PERITONEUM SURFACE ONCOLOGY, G., MEMBERS OF THE STUDO, Q., PERITONEUM REGISTRY OF THE GERMAN SOCIETY FOR, G. & VISCERAL, S. 2020. Peritoneal metastasis in gastric cancer: results from the German database. *Gastric Cancer*, 23, 11-22.
- RAVN, S., HEIDE-JORGENSEN, U., CHRISTIANSEN, C. F., VERWAAL, V. J., HAGEMANN-MADSEN, R. H. & IVERSEN, L. H. 2020. Overall risk and risk factors for metachronous peritoneal metastasis after colorectal cancer surgery: a nationwide cohort study. *BJS Open*, 4, 284-292.
- REN, K., XIE, X., MIN, T., SUN, T., WANG, H., ZHANG, Y., DANG, C. & ZHANG, H. 2022. Development of the Peritoneal Metastasis: A Review of Back-Grounds, Mechanisms, Treatments and Prospects. *J Clin Med*, 12.
- ROH, S. Y., HONG, S. H., KO, Y. H., KIM, T. H., LEE, M. A., SHIM, B. Y., BYUN, J. H., WOO, I. S., KANG, J. H., HONG, Y. S. & LEE, K. S. 2007. Clinical characteristics of primary peritoneal carcinoma. *Cancer Res Treat*, 39, 65-8.
- ROVERS, K. P., KOK, N. F. M., PUNT, C. J. A., TANIS, P. J. & DE HINGH, I. 2021. Limitations of the PRODIGE 7 trial. *Lancet Oncol*, 22, e174.
- SCHNEIDER, M. A., EDEN, J., PACHE, B., LAMINGER, F., LOPEZ-LOPEZ, V., STEFFEN, T., HUBNER, M., KOBER, F., ROKA, S., CAMPOS, P. C., ROTH, L., GUPTA, A., SIEBENHUNER, A., KEPENEKIAN, V., PASSOT, G., GERTSCH, P., GLEHEN, O. & LEHMANN, K. 2018. Mutations of RAS/RAF Proto-oncogenes Impair Survival After Cytoreductive Surgery and HIPEC for Peritoneal Metastasis of Colorectal Origin. *Ann Surg*, 268, 845-853.
- SEGELMAN, J., GRANATH, F., HOLM, T., MACHADO, M., MAHTEME, H. & MARTLING, A. 2012. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*, 99, 699-705.
- SIMKENS, G. A., VAN OUDHEUSDEN, T. R., NIEBOER, D., STEYERBERG, E. W., RUTTEN, H. J., LUYER, M. D., NIENHUIJS, S. W. & DE HINGH, I. H. 2016. Development of a Prognostic Nomogram for Patients

- with Peritoneally Metastasized Colorectal Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and HIPEC. *Ann Surg Oncol*, 23, 4214-4221.
- SMEENK, R. M., VERWAAL, V. J., ANTONINI, N. & ZOETMULDER, F. A. 2007. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*, 245, 104-9.
- SOLASS, W., STRULLER, F., HORVATH, P., KONIGSRAINER, A., SIPOS, B. & WEINREICH, F. J. 2016. Morphology of the peritoneal cavity and pathophysiological consequences. *Pleura Peritoneum*, 1, 193-201.
- SPRATT, J. S., ADCOCK, R. A., MUSKOVIN, M., SHERRILL, W. & MCKEOWN, J. 1980a. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res*, 40, 256-60.
- SPRATT, J. S., ADCOCK, R. A., SHERRILL, W. & TRAVATHEN, S. 1980b. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res*, 40, 253-5.
- STEFFEN, T., EDEN, J., BIJELIC, L., GLATZER, M., GLEHEN, O., GOERE, D., DE HINGH, I., LI, Y., MORAN, B., MORRIS, D., PISO, P., QUADROS, C., RAU, B., SUGARBAKER, P., YONEMURA, Y. & PUTORA, P. M. 2020. Patient Selection for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Cancer: Consensus on Decision Making Among International Experts. *Clin Colorectal Cancer*, 19, 277-284.
- SUGARBAKER, P. H. 1999. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg*, 384, 576-87.
- SUGARBAKER, P. H. 2003. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am*, 12, 703-27, xiii.
- SUGARBAKER, P. H. 2007. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol*, 95, 93-6.
- SUGARBAKER, P. H. & CHANG, D. 2017. Long-term regional chemotherapy for patients with epithelial malignant peritoneal mesothelioma results in improved survival. *Eur J Surg Oncol*, 43, 1228-1235.
- SUGARBAKER, P. H., WELCH, L. S., MOHAMED, F. & GLEHEN, O. 2003. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am*, 12, 605-21, xi.

- SZADKOWSKA, M. A., PALUCKI, J. & CIESZANOWSKI, A. 2023. Diagnosis and treatment of peritoneal carcinomatosis - a comprehensive overview. *Pol J Radiol*, 88, e89-e97.
- TANG, R., ZHU, Z. G., QU, Y., LI, J. F., JI, Y. B., CAI, Q., LIU, B. Y., YAN, M., YIN, H. R. & LIN, Y. Z. 2006. The impact of hyperthermic chemotherapy on human gastric cancer cell lines: preliminary results. *Oncol Rep*, 16, 631-41.
- TONELLO, M., CENZI, C., PIZZOLATO, E., FISCON, R., DEL BIANCO, P., PILATI, P. & SOMMARIVA, A. 2024. Systemic Chemotherapy in Colorectal Peritoneal Metastases Treated with Cytoreductive Surgery: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*, 16.
- 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., VAN DER VELDEN, J., ARTS, H. J., MASSUGER, L., AALBERS, A. G. J., VERWAAL, V. J., KIEFFER, J. M., VAN DE VIJVER, K. K., VAN TINTEREN, H., AARONSON, N. K. & SONKE, G. S. 2018. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*, 378, 230-240.
- VAN EEGHEN EE, V. O. T., CREEMERS GJ, ET AL. 2025. Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO-6). Available: <https://www.asco.org/abstracts-presentations/ABSTRACT484340> [Accessed 08. Juli 2025].
- VAN OUDHEUSDEN, T. R., BRAAM, H. J., NIENHUIJS, S. W., WIEZER, M. J., VAN RAMSHORST, B., LUYER, P. & DE HINGH, I. H. 2015. Poor outcome after cytoreductive surgery and HIPEC for colorectal peritoneal carcinomatosis with signet ring cell histology. *J Surg Oncol*, 111, 237-42.
- VAN STEIN, R. M., AALBERS, A. G. J., SONKE, G. S. & VAN DRIEL, W. J. 2021. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Ovarian and Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Oncol*, 7, 1231-1238.
- VERWAAL, V. J., VAN TINTEREN, H., VAN RUTH, S. & ZOETMULDER, F. A. 2004. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg*, 91, 739-46.
- YONEMURA, Y., ELNEMR, A., ENDOU, Y., HIRANO, M., MIZUMOTO, A., TAKAO, N., ICHINOSE, M., MIURA, M. & LI, Y. 2010. Multidisciplinary therapy for treatment of patients with

- peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol*, 2, 85-97.
- YONEMURA, Y., ELNEMR, A., ENDOU, Y., ISHIBASHI, H., MIZUMOTO, A., MIURA, M. & LI, Y. 2012. Effects of neoadjuvant intraperitoneal/systemic chemotherapy (bidirectional chemotherapy) for the treatment of patients with peritoneal metastasis from gastric cancer. *Int J Surg Oncol*, 2012, 148420.
- YONG, Z. Z., TAN, G. H. C., SHANNON, N., CHIA, C. & TEO, M. C. C. 2019. P.R.O.P.S. - A novel Pre-Operative Predictive Score for unresectability in patients with colorectal peritoneal metastases being considered for cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol*, 17, 138.
- YUN, W. S. & BAE, J. M. 2016. Primary peritoneal serous carcinoma, an extremely rare malignancy: A case report and review of the literature. *Oncol Lett*, 11, 4063-4065.
- YURTTAS, C., UBERRUCK, L., NADIRADZE, G., KONIGSRAINER, A. & HORVATH, P. 2022. Limitations of laparoscopy to assess the peritoneal cancer index and eligibility for cytoreductive surgery with HIPEC in peritoneal metastasis. *Langenbecks Arch Surg*, 407, 1667-1675.
- ZANON, C., CLARA, R., CHIAPPINO, I., BORTOLINI, M., CORNAGLIA, S., SIMONE, P., BRUNO, F., DE RIU, L., AIROLDI, M. & PEDANI, F. 2004. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg*, 28, 1040-5.
- ZEINEDDINE, F. A., ZEINEDDINE, M. A., YOUSEF, A., GU, Y., CHOWDHURY, S., DASARI, A., HUEY, R. W., JOHNSON, B., KEE, B., LEE, M. S., MORELLI, M. P., MORRIS, V. K., OVERMAN, M. J., PARSEGHIAN, C., RAGHAV, K., WILLIS, J., WOLFF, R. A., KAWAGUCHI, Y., VAUTHEY, J. N., SUN, R., KOPETZ, S. & SHEN, J. P. 2023. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *NPJ Precis Oncol*, 7, 16.

## 6.2. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 Überblick über primär und sekundär peritoneale Entitäten modifiziert nach (Cortes-Guiral et al., 2021).....	15
Abbildung 2 Patientenselektion modifiziert nach Piso (Piso et al., 2009).....	24
Abbildung 3 PCI-Bogen modifiziert nach Sugerbaker (Jacquet and Sugarbaker, 1996) .....	29
Abbildung 4 Laparoskopischer Blick auf das linke Hemidiaphragma .....	31
Abbildung 5 Laparoskopischer Blick auf das rechte Hemidiaphragma .....	31
Abbildung 6 Laparoskopischer Blick rechts vom ligamentum falciforme .....	32
Abbildung 7 Laparoskopischer Blick rechte Flanke .....	32
Abbildung 8 intraoperativer Situs bei einem Patienten mit Peritonealkarzinose .....	34
Abbildung 9 Resektionsstatus nach Zytoreduktion modifiziert nach Sugerbaker (Jacquet and Sugarbaker, 1996).....	36
Abbildung 10 verschlossener intraoperativer Situs mit aktuell laufender HIPEC.....	38
Abbildung 11 intraoperative HIPEC mit den zu- bzw. abführenden HIPEC-Schläuchen.....	39
Abbildung 12 CT Bild in der Longitudinalebene auf Höhe des Nierenhilus mit ausgeprägter PC eines Patienten mit einem Kolonkarzinom, PC mit Pfeilen markiert .....	40
Abbildung 13 Flussdiagramm der Patientenauswahl, * Gründe für den Ausschluss unter 3.1. ....	45
Abbildung 14 Tortendiagramm der Gruppenverteilung .....	47
Abbildung 15 Schematischer Kolonrahmen mit der Tumorverteilung CC-0 .....	49
Abbildung 16 Schematischer Kolonrahmen mit der Tumorverteilung CC-1 .....	50
Abbildung 17 Schematischer Kolonrahmen mit der Tumorverteilung CC-2/3.....	50
Abbildung 18 PCI-Boxplott CC-0 in blau, CC-1 in rot, CC-2/3 in grün.....	53
Abbildung 19 PROP-Score Boxplott CC-0 in blau, CC-1 in rot, CC-2/3 in grün .....	58
Abbildung 20 ROC-Kurve .....	61

### **6.3. Tabellenverzeichnis:**

<i>Tabelle 1 CC-Score .....</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 2 Parameter des PROPS(Yong et al., 2019) .....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 3 Clavien Dindo Klassifikation modifiziert nach (Clavien et al., 2009) .....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 4 PROP-Score Parameter der CC-0 Gruppe .....</i>	<i>55</i>
<i>Tabelle 5 PROP-Score Parameter der CC-1 Gruppe .....</i>	<i>56</i>
<i>Tabelle 6 PROP-Score Parameter der CC-2/3 Gruppe.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle 7 CC-Kreuztabelle des PROP-Scores beim Cut-off von 6 Punkten.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 8 Chi-Quadrat-Test.....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle 9 ROC-Analyse.....</i>	<i>60</i>
<i>Tabelle 10 Spearman Korrelation PROP-Score und PCI .....</i>	<i>61</i>

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde an der Universitätsklinik für Allgemeine, Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen unter der Betreuung von Herrn PD. Dr. med. Dr. med. univ. Horvath durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte ebenfalls durch Herrn PD. Dr. med. Dr. med. univ. Horvath und durch mich selbst. Die Tabelle zur Datenerhebung wurde von mir erstellt und von PD. Dr. med. Dr. med. univ. Horvath kontrolliert.

Die retrospektive Datenerhebung und die Anfertigung des verwendeten intraoperativen Bildmaterials erfolgten durch mich. Ich führte die statistische Auswertung mit fachlicher und methodischer Unterstützung von PD. Dr. med. Dr. med. univ. Horvath mit SPSS komplett selbst durch. Die verwendeten Grafiken und Tabellen sind alle von mir erstellt worden.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. PD. Dr. med. Dr. med. univ. Horvath hat das Manuskript Korrektur gelesen.

## 8. Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gebührt meinem Doktorvater und Betreuer Privatdozent Dr.med. Dr. med. univ. Philipp Horvath für die ausgezeichnete Betreuung während der Durchführung meiner wissenschaftlichen Arbeit. Er gab mir nicht nur die Möglichkeit diese Studie durchzuführen, sondern begeisterte mich darüber hinaus für die onkologische Viszeralchirurgie. Trotz der räumlichen Distanz im Verlauf des Entstehungsprozesses waren wir immer in engem Kontakt und regem fachlichen Austausch. Danke dafür!

Des Weiteren möchte ich meinen Freunden und Kollegen in und außerhalb der Klinik für die zahlreichen Ratschläge, den fachlichen Austausch und die Motivationsansprachen danken. Explizit erwähnen möchte ich Prof. Dr. med. Arnold Radtke.

Besonders danken möchte ich auch meiner Patentante Dr. Heike Renner für die Ratschläge und die Unterstützung meines medizinischen Wirkens von der Studienplatzsuche bis hierher.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, ohne Euch, eure Geduld und die Unterstützung hätte ich das alles nicht geschafft!