

Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des HELIOS Klinikum Krefeld

Direktor: Prof. Dr. med. M. Friedrich

und

aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. A. Rody

Pseudomyxoma peritonei

Multimodales Therapiekonzept: zytoreduktive Chirurgie mit intraperitonealer Chemotherapie mit Mitoxantron

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Ruslana Nowitzki

aus Ivankiv

Lübeck 2013

1. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Michael Friedrich

2. Berichterstatter : Prof. Dr. med. Ingo Kausch-Blecken von Schmeling

Tag der mündlichen Prüfung: 13.03.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 13.03.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

- I Einleitung und Fragestellung
 - I.1 Definition und Ätiologie
 - I.2 Pathogenese und Molekularbiologische Befunde
 - I.3 Histologische Typisierung und FPG-Formen
 - I.4 Stadieneinteilung und Prognosefaktoren
 - I.5 Diagnostik
 - I.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung
 - I.5.2 Apparative und bildgebende Diagnostik
 - I.5.3 Zytologie
 - I.5.4 Differentialdiagnose
 - I.6 Charakteristika der Erkrankung und Krankheitsverlauf
 - I.6.1 Staging
 - I.6.2 Risikoabschätzung
 - I.7 Therapiestrategie
 - I.7.1 intraperitoneale Chemotherapie
 - I.7.2 Vorteile gegenüber intravenöser Chemotherapie
 - I.7.3 Indikation zur systemischen Chemotherapie
 - I.7.4 Hormontherapie
 - I.8 Prognose und Rezidiv
 - I.9 Therapiekontrolle
- II Material und Methoden
 - II.1 Patientenkollektiv
 - II.2 Indikationsstellung
 - II.3 Patientenevaluation
 - II.4 Chemotherapeutika
 - II.4.1 Pharmakokinetik
 - II.4.2 Metabolismus/Elimination
 - II.5 Zytoreduktion und intraperitoneale Chemotherapie nach „Krefelder Konzept“

- II.6 Nachbehandlung
- II.7 Statistik
- III Ergebnisse
 - III.1 Analyse der Daten
 - III.1.1 Patientencharakteristik
 - III.1.2 Art der Diagnose, Ätiologie des Tumors
 - III.1.3 Art der Vorerkrankung/VE und Medikation
 - III.1.4 Voroperationen
 - III.1.5 Sonstige/Allgemeine Parameter bei 1. OP
 - III.2 OP-bezogene Parameter für 1. OP
 - III.3 OP-bezogene Parameter für 2. OP
 - III.4 OP-bezogene Parameter für 3. OP
 - III.5 Korrelation von Alter, Tumorgewicht, Temperatur (prä-/postop.)
 - III.6 Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von ausgewählten Variablen
 - III.7 Graphiken
 - III.7.1 Graphik zum rezidivfreien Überleben und Gesamtüberleben
 - III.7.2 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit von der intraperitonealen Mitoxantron-Therapie
 - III.7.3 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit vom Resektionsstatus
 - III.7.4 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit von einer adjuvanten Chemotherapie
 - III.7.5 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit eines Lokalrezidivs
 - III.7.6 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit einer Fernmetastasierung
- IV Diskussion
- V Zusammenfassung
- VI Literaturverzeichnis
- VII Anhang
- VIII Danksagung
- IX Lebenslauf

I Einleitung

I.1 Definition und Ätiologie

Das Pseudomyxoma peritonei oder der Gallertbauch ist ein sehr seltenes, schon lange bekanntes Krankheitsbild. Der Begriff Pseudomyxoma peritonei subsumiert unterschiedlichste histopathologische Diagnosen, deren klinische Gemeinsamkeit die Schleimansammlung in der Abdominalhöhle ist. Erstmals führte Werth den Begriff Pseudomyxoma peritonei 1884 ein, um die erhebliche Schleimansammlung in der Bauchhöhle bei einer rupturierten muzinösen Ovarialzyste zu beschreiben. Dieses klinische Phänomen war Rokitansky bereits 1842 aufgefallen.

Das peritoneale Pseudomyxom wird weitestgehend als klinische Entität, die durch unterschiedliche Mengen muzinösen Aszites und muzinöse, diffus peritoneal lokalisierte „Implants“ gekennzeichnet ist, verstanden (Ronnett et al., 1997; O'Connell et al., 2002). Es kann mit Borderlinetumoren oder gut differenzierten Tumoren assoziiert sein, die am häufigsten im Ovar (Prayson et al., 1994; Battifora et al., 1995) oder in der Appendix (Witkamp et al., 2001, McCusker et al., 2002) lokalisiert sind.

Es wird vermutet, dass die Perforation des Primärprozesses zu einer Verteilung der schleimproduzierenden Zellen innerhalb der Bauchhöhle im Sinne eines sogenannten Wiederverteilungsphänomens führt (Sugarbaker, 1994).

Bei synchronem Auftreten morphologisch identischer Appendix- und Ovarialtumoren ist es schwierig zu unterscheiden, welche Lokalisation als sekundär zu betrachten ist oder ob beide unabhängig voneinander entstanden sind (Young et al., 1991; Sugarbaker, 1996). Vieles spricht für die These, dass das Pseudomyxoma peritonei gewöhnlich von einer muzinproduzierenden Appendixneoplasie ausgeht (Ronnett et al., 1997). Seidmann et al. plädieren für ein unabhängiges Entstehen von Appendix- und Ovarialtumor sowie bei den peritonealen Läsionen für einen multifokalen neoplastischen Prozess. Immunhistochemische und chromosomale Analysen sprechen jedoch gegen den multifokalen Ursprung des muzinösen Tumors bei Pseudomyxompatienten (Ronnett et al., 2001).

Dieses Krankheitsbild kann auch mit muzinösen Karzinomen von Gallenblase, Magen, Pankreas, Kolon, Tube, Corpus uteri, Harnblase, Mamma und Lunge assoziiert sein (Friedland et al., 1989).

Primärlokalisierung des Pseudomyxoma peritonei sind Körperpartien ohne Peristaltik (retrohepatisch, kleines Becken), das rechte Zwerchfell (Resorption peritonealer Flüssigkeit) sowie Organe mit glatten Oberflächen wie Leber, Milz, Gallenblase und parietales Peritoneum. Die Dünndarmperistaltik scheint eine Tumoransiedlung zu verhindern. Des Weiteren wird das Muzin als Irrretanz für die Peritonealoberflächen diskutiert (Piso et al., 2002).

Bevorzugt sind Frauen betroffen (Geschlechtsverhältnis Frauen:Männer = 3:1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 56 Jahren (Bereich 28-77 Jahre) (Jähne und Borberg, 1998).

Die Inzidenz wird mit 2 von 10.000 Laparotomien angegeben (Piso et. al., 2002). Appendixkarzinome als häufigste Ursache eines Pseudomyxoma peritonei weisen eine altersadaptierte Inzidenz von 0,12 Fällen/1 Mio. pro Jahr auf. Man kann mit ungefähr einem Fall pro 1 Million Einwohner und Jahr rechnen (Mc Custer et al., 2002).

Trotz einer zunehmenden Zahl von Publikationen zum Pseudomyxoma peritonei existieren keine Daten, die eine genetische Prädisposition belegen.

Diese Erkrankung wird klinisch auffällig durch das Auftreten von Schleimmassen zusammen mit schleimbildenden Zellen in der Bauchhöhle. Durch Größenzunahme, Wanddestruktion und Penetration in die freie Bauchhöhle führen sie zur Bildung großer Schleimnester, überwiegend im Bereich des großen Netzes und des Peritoneums. Unbehandelt sowie durch Rezidivneigung führt diese Erkrankung durch mechanische abdominelle Komplikationen und Kachexie zum Tode.



Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld

Um etwas mehr Klarheit über dieses Krankheitsbild und Therapie zu erhalten, sollen in dieser Arbeit alle Krankheitsfälle mit Pseudomyxoma peritonei in der Zeit von 2000-2011 an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld, und die vorhandene Literatur recherchiert werden.

I.2 Pathogenese und Molekularbiologische Befunde

Die Pathogenese der intraabdominellen Schleimbildung ist teilweise noch ungeklärt. Das peritoneale Pseudomyxom wird weitestgehend als klinische Entität, die durch unterschiedliche Mengen muzinösen Aszites und muzinöse, diffus peritoneal lokalisierte „Implants“ gekennzeichnet ist, verstanden (Mann et al., 1990; Ronnett et al., 1995). Es kann mit benignen Borderlineläsionen oder malignen muzinösen Neoplasien assoziiert sein, die am häufigsten im Ovar oder der Appendix lokalisiert sind (Battifora et al., 1995; Friedrich, 2004).

Bei einer ungewöhnlichen Form des muzinösen Zystadenoms sind die Bindegewebssepten zwischen den kleinen Zystenräumen extrem dünn. Dadurch kann es zum Durchbruch der Zystenwände und zur Kommunikation der mit dem dicken schleimigen Material ausgefüllten Hohlräume untereinander kommen. Die Schleimmassen können auch die Tumorkapsel infiltrieren. Die Schnittfläche solcher Tumoren ist durch ein extrem gelatinöses Aussehen charakterisiert (Totkas et al., 2000).

Molekularbiologische Befunde

Durch In-situ-Hybridisierung konnte MUC2 als verlässlicher molekularer Marker für das Pseudomyxoma peritonei identifiziert werden. MUC2-Überexpression spricht dabei eher für einen intestinalen als für einen ovariellen Ursprung der dem Pseudomyxoma peritonei zugrundeliegenden muzinösen Tumoren (Smith et al., 1992). Ähnliches konnte bei Frauen für K-Ras-Mutationen gefunden werden, wobei sich identische Mutationen in Appendixadenomen und den korrespondierenden Ovarialtumoren zeigten. In diesen Untersuchungen konnte darüber hinaus ein LOH (loss of heterozygosity) in den Ovarialtumoren, nicht aber bei den entsprechenden Appendixläsionen gefunden werden, so dass eine Tumorprogression bei den (metastatischen) Ovarialneoplasien anzunehmen ist (Totkas et al., 2000; O'Connell et al., 2002). Darüber hinaus konnte in Zwillingstudien ein LOH für das APC-Gen weder in Appendixadenomen noch beim Pseudomyxoma peritonei nachgewiesen werden, so dass LOH des APC-Gens nicht notwendigerweise an der Entstehung eines Pseudomyxoma peritonei beteiligt ist (Shih et al., 2001).

I.3 Histologische Typisierung und FPG-Formen

Aufgrund der Heterogenität der dem Pseudomyxoma peritonei zugrundeliegenden Erkrankungen sind histologisch sowohl benigne als auch maligne muzinöse Tumoren unterschiedlichster Primärlokalisierung vertreten. Allen Entitäten ist die massive, intraabdominelle Schleimansammlung gemeinsam. Um eine gewisse Schematisierung der verschiedenen histologischen Befunde mit Reproduzierbarkeit und klinisch relevanter Klassifizierung zu erzielen, wird heute eine histologische Einteilung des Pseudomyxoma peritonei (Ronnett et al., 1995) empfohlen:

Die DPMA „disseminierte peritoneale Adenomuzinose“

ist charakterisiert durch peritoneale Tumoren mit reichlich extrazellulärem Schleim und nur fokal proliferierendem Epithel ohne Malignitätskriterien. Diese Form des Pseudomyxoma peritonei ist häufig mit rupturierten Appendixadenomen oder benignen bzw. „borderline“ muzinösen Ovarialtumoren vergesellschaftet.

Die peritonealen Absiedlungen folgen einem typischen Verteilungsmuster, das als Wiederverteilungsphänomen bezeichnet wird und der physiologischen Flüssigkeitszirkulation im Abdomen entspricht (Sugarbaker, 1994).

Die **PMCA „peritoneale muzinöse Karzinomatose“**

zeichnet sich demgegenüber durch reichlich muzinöses Epithel mit morphologischen Zeichen der Malignität aus, häufig mit invasivem Wachstum. Anders als bei der DPMA „disseminierte peritoneale Adenomuzinose“ liegen meist eine Beteiligung der Dünndarmserosa und der Lymphknoten sowie eine Infiltration parenchymatöser Organe vor. Der Primärtumor ist meist ein muzinöses Appendix-, selten ein Ovarialkarzinom. Allerdings sind auch muzinöse kolorektale Karzinome als Primärtumor möglich.

Mischtyp:

Oftmals ist eine eindeutige Zuordnung zu einem Primärtumor nicht möglich. Die histologische Einteilung erfolgt dann aufgrund des Erscheinungsbildes der peritonealen Implantate, wobei eine eindeutige Klassifizierung wegen der heterogenen Struktur der Peritonealabsiedlungen schwierig sein kann (Jähne et al., 1997; Szych et al., 1999).

FPG-Formen:

- **Azelluläre Form (5%):** Schleimansammlung ohne Epithelimplantate wegen geplatzter Appendix-Mukozele. Gute Prognose.
- **Zelluläre Form ohne Atypien (75%):** Schleimansammlung mit muzinösen, atypiefreien Epithelimplantaten wegen muzinösen Zystadenoms der Appendix oder muzinösen Borderline-Tumors des Ovars. Intermediäre Prognose.
- **Zelluläre Form mit Atypien (20%):** Schleimansammlung mit Implantaten atypischer schleimbildender Einzelzellen (Siegelringzellen) oder adenoiden Zellgruppen wegen muzinösen Zystadenokarzinoms der Appendix, des Ovars oder des Intestinaltraktes. Ungünstige Prognose.

(Riede und Blum, 2009)

I.4 Stadieneinteilung und Prognosefaktoren

Für das Pseudomyxoma peritonei selbst existiert unabhängig von der Primärursache keine generell akzeptierte Stadieneinteilung bzw. TNM-Klassifizierung. Typisch für das Pseudomyxoma peritonei ist jedoch die ausschließlich auf die Bauchhöhle beschränkte Tumorausbreitung. Sonstige intra- und extraabdominelle Fernmetastasen treten praktisch nicht auf.



Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld

Unter den Prognosefaktoren kommt der pathologischen Zuordnung zu DPMA und PCMA bzw. der histologischen Klassifizierung der Schleimcharakteristika sowie der Tumorausdehnung zu Beginn der Therapie eine entscheidende Bedeutung zu (Ronnett et al., 1995, Sugarbaker und Jablonsk, 1995). Neben diesen tumorspezifischen Prognoseparametern stellen die therapieabhängigen Variablen der operativen Tumorreduktion (vollständig vs. unvollständig) und das Ausmaß vorangegangener operativer Eingriffe wesentliche prognostische Kriterien dar (Sugarbaker, 2001). Das 5-Jahres-Überleben von Patientinnen liegt zwischen 50 und 60 % (Galani et al., 2003).

Die sonst üblicherweise bei Malignomen anwendbaren Prognoseparameter wie TNM-System oder R-Klassifikation sind beim Pseudomyxoma peritonei nicht anwendbar bzw. ohne Bedeutung.

Zuverlässige Zahlen zur Prognose unbehandelter Patienten mit einem Pseudomyxoma peritonei sind aufgrund der Seltenheit des Tumors nicht verfügbar. Da es sich in aller Regel um sehr langsam wachsende Tumoren handelt, ist auch in unbehandelter Situation ein längerfristiges Überleben möglich.

I.5 Diagnostik

I.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Vor Einleitung der prätherapeutischen Diagnostik ist eine sorgfältige Anamneseerhebung unerlässlich. Eine Reihe von Patienten berichtet über eine vorausgegangene Appendektomie oder Ovariectomie, ohne dass die Patienten einen genauen Grund für diese Operationen angeben können. In diesen Situationen sollte eine histologische Nachbefundung der Resektate angestrebt werden.

Die meisten Patienten befinden sich in einem guten Allgemein- und Ernährungszustand, wobei letzterer erst in weit fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung reduziert ist und bis zur Kachexie reichen kann. Bei der klinischen Untersuchung steht das meist aufgetriebene Abdomen mit dem klinischen Nachweis von Aszites im Vordergrund. Insbesondere beim Pseudomyxoma peritonei mit maligner Genese (PMCA „peritoneale muzinöse Karzinomatose“) sind darüber hinaus oftmals Tumorknoten palpabel, die mehrheitlich vom großen Netz ausgehen „omental cake“ (Levine et al., 2002).

I.5.2 Apparative und bildgebende Diagnostik

Grundsätzlich gilt, dass eine präoperative Diagnostik nur in dem Maße durchgeführt werden soll, in dem aus den Ergebnissen auch therapeutische Konsequenzen gezogen werden.

Bei zunächst unklarer Ursache des Aszites ist die Diagnostik auf eine Primärtumorsuche ausgerichtet. Sie umfasst:

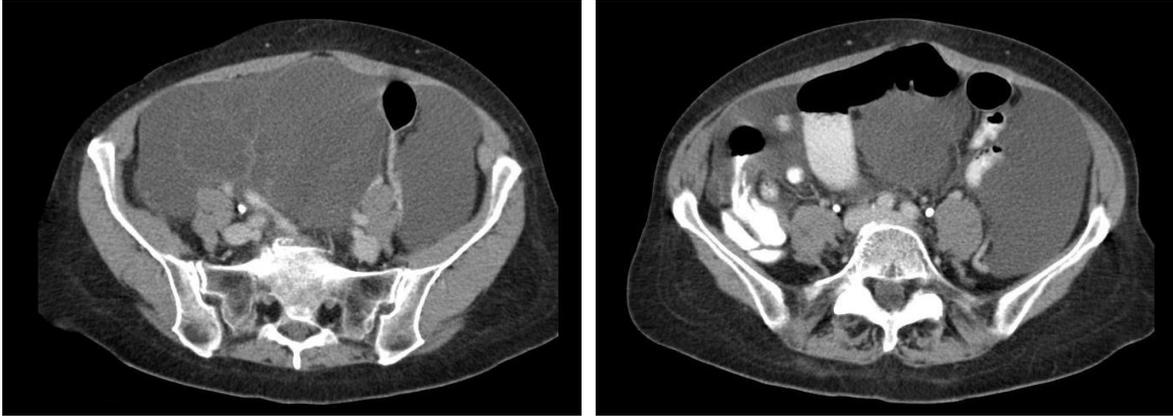
- gynäkologische Untersuchung mit endovaginaler Sonographie
- Labor: Für das Pseudomyxoma peritonei existieren keine, über die normale Labordiagnostik hinausgehenden, spezifischen Parameter. Dennoch sollte vor Einleitung einer Therapie das CEA, CA 125, CA 19-9 bestimmt werden, das in Einzelfällen bei initialer Erhöhung als Verlaufsmarker genutzt werden kann
- Computertomographie oder Kernspintomographie des Abdomens (allerdings ergeben sich bei Hinweisen für Obstruktionen von Darmabschnitten und/oder Nachweis von Tumorknoten mit einem Durchmesser $>0,5$ cm am Dünndarm meist keine chirurgischen Therapieoptionen mit kurativem Anspruch (Jacquet et al., 1995))
- Röntgen-Thorax zum Ausschluss von extraabdominellen Metastasen

Klinisch verursacht die Mukozele meist nur leichte rechtsseitige Unterbauchschmerzen.

In der Abdomenaufnahme können fleckige oder schalenförmige Verkalkungen im rechten Unterbauch vorliegen. Beim Kontrasteinlauf imponiert ein glatter, kugeliges Füllungsdefekt im Zoekalpol.

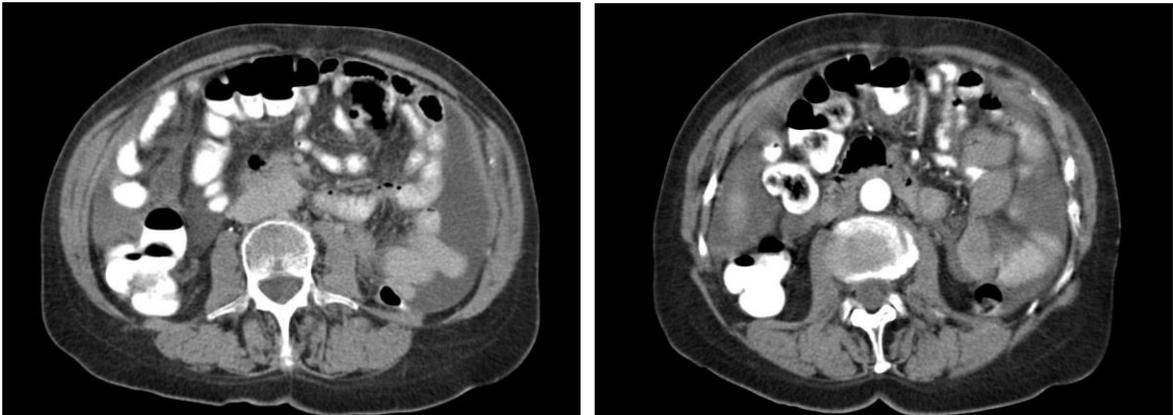
In der CT stellt sich eine glatt begrenzte, hypodense Läsion dar, in der kleine Verkalkungen liegen können. Im Falle der rupturierten Mukozele sind neben der Mukozele selbst noch gallertartige Massen in der Peritonealhöhle nachweisbar, die je

nach Ausdehnung zu Verlagerung der benachbarten Darmstrukturen führen (Abb. 1 a, b). Im Gegensatz zu freier Aszitesflüssigkeit bilden diese gallertartigen Strukturen eine zusammenhängende amorphe Masse und verteilen sich weniger diffus in Peritonealraum. Freier Aszites findet sich oft nur wenig. Eine weitere Manifestationsform ist das Bild multipler Pseudozysten (Abb.1.1). Seltener werden mehr lokalisierte Formen mit nur begrenzter intraperitonealer Ausdehnung beobachtet.



Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld

Abb. 1.1. Pseudomyxoma peritonei in pseudozystischer Form. Ohne die septenartigen Strukturen könnte man die große hypodense Masse im Bauch auch für einen Aszites halten, obwohl in diesem Falle die Darmschlingen auf dem Aszites „schwimmen“ müssten (Piso et al., 1998)



Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld

Abb. 1 a, b. Pseudomyxoma peritonei. **a** Die inhomogenen hypodensen Massen nehmen kaum Kontrastmittel auf. **b** Die Darmschlingen sind nach dorsal verdrängt, sie schwimmen nicht wie bei serösem Aszites auf. Man beachte die kleinen Kalzifikationen.

Zur endgültigen Diagnosesicherung eines Pseudomyxoma peritonei sind jedoch invasive Methoden notwendig:

- Perkutane Aszitespunktion mit dem Versuch, repräsentatives Material zur zytologischen oder histologischen Untersuchung zu gewinnen. Einschränkend muss allerdings angemerkt werden, dass dies oftmals aufgrund des sehr zähflüssigen Schleims beim Pseudomyxoma peritonei nicht gelingt.
- Diagnostische Laparoskopie, bei der meist repräsentatives Material gewonnen werden kann. In vielen Fällen erfolgt die Diagnosesicherung allerdings leider erst im Rahmen einer explorativen Laparotomie/Laparoskopie, z.B. bei Verdacht auf akute Appendizitis oder Ovarialkarzinom (Jähne et al., 1997).

I.5.3 Zytologie

Der Erguss ist infolge Schleimbeimengung gelatinös und enthält Büschel von gleichförmigen schleimbildenden Zylinderzellen. Manchmal finden sich auch Kugeln von myxoidem Material, in das sternförmig oder spindelig erscheinende Zellen eingelagert sind. Die Kerne der Zylinderepithelien sind wenig atypisch, so dass die Malignität kaum zu diagnostizieren ist.

I.5.4 Differenzialdiagnose

Bereits die Bezeichnung verdeutlicht, dass echte myxoide Tumoren mit identischen klinischen und radiologischen Symptomen einhergehen können.

Eine Unterscheidung gegenüber fortgeschrittenen Mesotheliomen oder malignen Lymphomen des Darms und der Serosa ist in der Regel durch die fehlende Kontrastmittelaufnahme möglich. Ähnliche Bilder können auch bei infektiöser Peritonitis und eiweißreichem Aszites oder Peritonealkarzinose bestehen. Bei überwiegend pseudozystischem Aspekt sind differenzialdiagnostisch metastasierte zystische Ovarialkarzinome zu erwägen.

I.6 Charakteristika der Erkrankung und Krankheitsverlauf

Die initialen Beschwerden beim Pseudomyxoma peritonei sind gänzlich unspezifisch. Bei normaler Lebensqualität und uneingeschränkter körperlicher Belastbarkeit bemerken die Patienten erst nach längerer Zeit eine Umfangsvermehrung des Abdomens. Nur in Ausnahmefällen werden Schmerzen im rechten Unterbauch angegeben, so dass bei einigen Patienten eine Appendektomie durchgeführt wird, ohne dass es zu einer Diagnosesicherung kommt.

Die uncharakteristischen Beschwerden können über Jahre bei langsam zunehmendem Bauchumfang bestehen bleiben. Erst bei massivem Befall des Abdomens treten Schwierigkeiten bei der oralen Nahrungsaufnahme oder rezidivierende (Sub-)Ileusbilder auf. Bedingt durch die z. T. erheblichen Aszitesmengen treten wegen des resultierenden Zwerchfellhochstands Dyspnoe und eine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit auf. Unbehandelt versterben die Patienten nach einem solch langen Verlauf an tumorbedingter Kachexie, ohne dass es zu einer extraabdominellen Tumormanifestation gekommen ist.

I.6.1 Staging

Die moderne onkologische Chirurgie strebt ein individuelles Therapiekonzept für den einzelnen Patienten an und benötigt daher präoperativ möglichst viele Informationen über die Tumorsituation und den Patienten. Entscheidendes Operationsziel in der onkologischen Chirurgie ist die lokale Tumorentfernung im Gesunden. Umfang und Qualität des präoperativen Stagings sind darauf ausgerichtet, folgende Fragen beantworten zu können:

- Ist eine R0-Resektion möglich?
- Liegen Fernmetastasen vor?
- Wie groß ist das Risiko der Resektion unter Berücksichtigung des Risikoprofils des Patienten und der anatomischen Lokalisation des Tumors?
- Müssen prä-, intra- oder postoperative nichtchirurgische Behandlungsmaßnahmen im Gesamtherapiekonzept berücksichtigt werden?
- Zusätzlich ist es gerade bei onkologisch komplexen Situationen (z. B. Lokalrezidiven, Metastasen) sinnvoll, einen Eindruck über die Biologie bzw. die Dynamik der Tumorerkrankung zu gewinnen.

I.6.2 Risikoabschätzung

Die Indikationsstellung beim Pseudomyxoma peritonei unterscheidet sich von den anderen Tumorentitäten, die eine tumoröse Erkrankung des Peritoneums verursachen können. Die üblichen Kriterien, wie z. B. die Ausdehnung der Tumormassen, spielen hier eine geringere Rolle. Selbst gigantische intraabdominelle Tumorknoten können oft mit relativ geringem chirurgisch-technischen Aufwand entfernt werden, wie z. B. bei einer Omentektomie.

Bei der Indikationsstellung muss auch berücksichtigt werden, dass die Erkrankung einen längeren natürlichen Verlauf hat als eine „echte Peritonealkarzinose“.

Die Risikoabschätzung dient der präoperativen Identifizierung gestörter Organfunktionen, die ggf. durch gezielte Maßnahmen verbessert werden können, nimmt Einfluss auf die Verfahrenswahl (z. B. limitierte Chirurgie beim Hochrisikopatienten) und ermöglicht eine problemorientierte, postoperative Therapie (z. B. Nachbeatmung, Therapie einer Gerinnungsstörung). Als notwendige Voraussetzung dafür müssen Vorerkrankungen identifiziert, relevante Organfunktionen mit möglichem Einfluss auf den postoperativen Verlauf erfasst und diese Funktionen in Korrelation zum geplanten Eingriff bewertet werden. Hierzu zählen auch der Allgemeinzustand und die Kooperationsfähigkeit des Patienten.

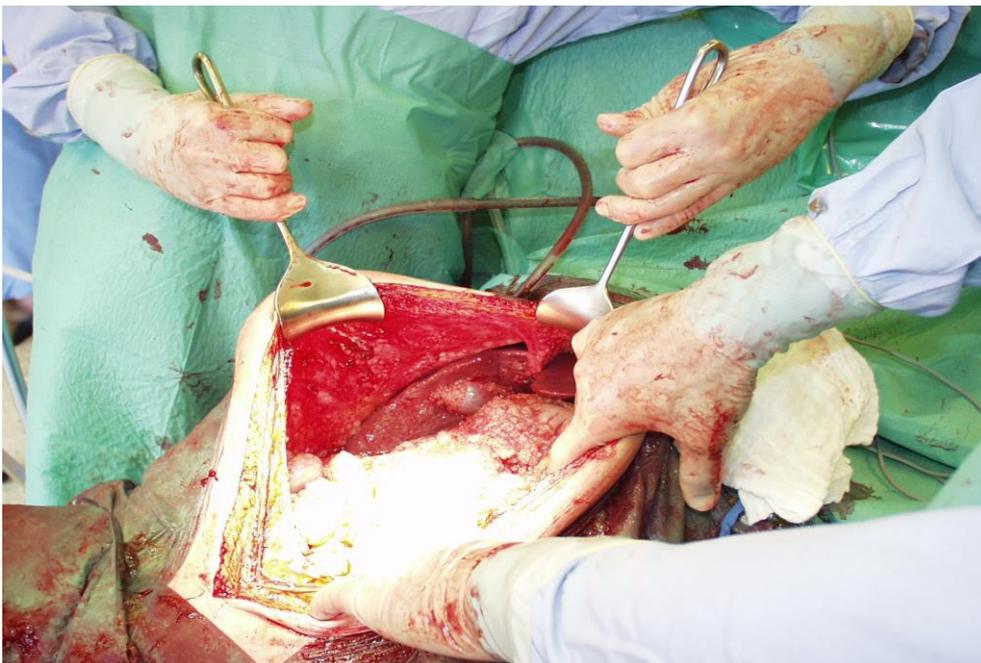
Gerade bei älteren Patienten ist dies daher bei der Indikationsstellung zur OP mit zu berücksichtigen. Andererseits muss auch bedacht werden, dass in spezialisierten Zentren dieser Eingriff heute mit einer relativ niedrigen Letalität und Morbidität erfolgen kann. Ferner stellt die individuelle Erfahrung des Operateurs und der Institution eine wesentliche Voraussetzung dar, so dass beim intraoperativen Zufallsbefund eines Pseudomyxoma peritonei und nicht ausreichender Behandlungserfahrung mit dieser Entität das Abdomen ohne weitere Maßnahmen verschlossen und die Verlegung in eine auf diese Erkrankung spezialisierte Einheit erfolgen sollte (Elias und Oullet, 2001).

Der Umfang der Risikoanalyse orientiert sich an der objektiven Beeinträchtigung von Organfunktionen, der Dringlichkeit einer Operation sowie der Größe des geplanten Eingriffs. Eine enge Kooperation, insbesondere mit den Kollegen der Anästhesie, ist hierbei von großer Bedeutung.

I.7 Therapiestrategie

Die bisher uneinheitliche Terminologie des Pseudomyxoma peritonei, das seltene Auftreten und die unterschiedliche Tumorbilologie der Erkrankung machen es schwierig, eine einheitliche Therapiestrategie zu definieren. Prinzipiell sind beim Pseudomyxoma peritonei multimodale Therapiekonzepte zu favorisieren. Eine Kombination von optimaler chirurgischer Zytoreduktion und postoperativer intraperitonealer Chemotherapie ist erfolgversprechend (Jähne et al., 1997; Elias und Ouellet, 2001; Sugarbaker, 2001; Witkamp et al., 2001a).

Das chirurgische Vorgehen umfasst die Peritonektomie mit dem Ziel makroskopischer Tumorfreiheit. Der Eingriff selbst erfolgt in Steinschnittlagerung mit medianer Laparotomie. Zur Klärung der vollständigen Resektabilität ist eine genaue Erfassung der Tumorausdehnung notwendig. Auch wenn Scoring-Systeme zur Beschreibung der intraperitonealen Tumoraussaat existieren (Jacquet und Sugarbaker, 1998), so sind diese jedoch keineswegs validiert und in praxi häufig auch nicht anwendbar. Somit kommt der subjektiven intraoperativen Einschätzung des Operateurs zur Frage der Resektabilität eine überragende Bedeutung zu. Das Ziel der Resektion besteht in einer vollständigen Entfernung aller makroskopischen Tumorabsiedlungen. Dazu sind meist ausgedehnte multiviszerale Resektionen unterschiedlichen Ausmaßes sowie eine Peritonektomie des parietalen Peritoneums notwendig (Jähne und Piso, 1998).



Da die R-Klassifikation der UICC beim Pseudomyxoma nicht anwendbar ist, werden andere Klassifikationen zur Beschreibung des Operationsergebnisses herangezogen.

CC-Klassifikation (completeness of cytoreduction) des intraabdominellen Tumorstatus beim Pseudomyxoma peritonei post resectionem (Sugarbaker und Chang, 1999):

| | |
|------|------------------------|
| CC-0 | keine Tumorknoten |
| CC-1 | Tumorknoten <0,25 cm |
| CC-2 | Tumorknoten bis 2,5 cm |
| CC-3 | Tumorknoten >2,5 cm |

In der frühen postoperativen Phase, in der eine homogene, intraabdominelle Chemotherapeutikaverteilung bei Fehlen von Adhäsionen erreicht werden kann, ist die intraperitoneale Chemotherapie die bisher am weitesten etablierte Methode. Ein Behandlungsversagen ist oft auf eine unzureichende und inkonsequent radikale chirurgische Zytoreduktion sowie eine inhomogene intraabdominelle Verteilung des Chemotherapeutikums zurückzuführen. Zur Sicherstellung einer standardisierten Therapie und zur weiteren Klärung der offenen therapeutischen Fragen ist bei der Seltenheit der Erkrankung eine zentrenorientierte Behandlung zu fordern. Die Entwicklung verbesserter Therapiekonzepte muss auf einer differenzierten histopathologischen Klassifikation basieren. Dabei sollte zukünftig zwischen der prognostisch günstigen disseminierten peritonealen Adenomucinosi und der aggressiven peritonealen muzinösen Carcinomatosis unterschieden werden.

I.7.1 Intraperitoneale Chemotherapie Historischer Überblick

Bereits in den 80er Jahren entwickelte man daher andere chirurgische Therapieverfahren zur Bekämpfung peritonealer Tumoren, die Zytoreduktion. Sie ermöglicht es, nahezu Tumorfreiheit zu erreichen. Dies ist darüber hinaus eine wichtige Voraussetzung für eine weiterführende chemotherapeutische Intervention (Sugarbaker, 1988, 1990).

Der positive Effekt der intraperitonealen Chemo- oder Immuntherapie findet sich in vielen Kasuistiken. Es gibt nur wenige Arbeiten, in denen diese Art der Behandlung und ihre Effektivität an größeren Kollektiven untersucht wurden.

Mitte der 80er Jahre setzten van Oosteron, Rambaldi und Bitran Mitomycin C, IFN β und Bleomycin bei 11 und 7 bzw. 10 Patientinnen mit Aszitesbildung intraperitoneal ein. Es wurde über eine Remissionsrate von 36% bis 60% berichtet.

Zahlen zur Wirkung von Mitoxantron kamen 1988 von Seeber et al.. Aufgrund seiner hohen zytotoxischen Aktivität bei primärem Ovarialkarzinom und seiner guten Gewebeverträglichkeit wurde die intraperitoneale Gabe von Mitoxantron in einer Phase-I- und Pharmakokinetik-Studie untersucht.

Auch Werner et al. (1988) berichteten in einer Arbeit über die Verträglichkeit einer

intraoperativen, intraperitonealen Chemotherapie mit 15 mg Mitomycin C oder 30 bzw. 40 mg Mitoxantron bei fortgeschrittenen gynäkologischen Malignomen.

Die Autoren Hilfrich et al. therapierten im Jahr 1990 Patientinnen mit progredientem epitheliales Ovarialkarzinom und rezidivierender Aszitesbildung mit Mitoxantron intraperitoneal und verhinderten damit die Aszitesbildung; dies entspricht einem Anteil an objektiven Remissionen von 65%. Die intraoperative, intraperitoneale Chemotherapie ermöglicht eine frühzeitige, aggressive, die Operation begleitende und lokal wirkende Zusatztherapie.

1.7.2. Vorteile gegenüber intravenöser Chemotherapie

Die lokale Applikation einer hyperthermen, chemotherapeutischen Spüllösung hat entscheidende Vorteile gegenüber der Verabreichung eines Chemotherapeutikums über die Vene.

Es können hier deutlich höhere Konzentrationen an Medikamenten im Vergleich zur systemischen Chemotherapie (20-1000fach) erreicht werden. Zusätzlich wird lediglich ein relativ geringer Anteil des Chemotherapeutikums systemisch aufgenommen, so dass die lokale Konzentration ohne zusätzliche systemische Nebenwirkungen um ein Vielfaches erhöht werden kann. So betrug in Studien die Absorption des Medikaments durch das Peritoneum ca. 70% (21mg) des gesamt applizierten Mitomycin (30mg), während die Ausscheidung im Urin während der Prozedur über zwei Stunden lediglich 2,5mg betrug und die Konzentration im Blut als höchsten Anstieg Werte von 0,25mg/ml aufwies (Fernández-Trigo et al., 1996).

Die pharmakokinetischen Untersuchungen bei der intraperitonealen Therapie mit Mitoxantron (G. Ehninger et al. 1987, Hilfrich et al., 1990) weisen darauf hin, dass Mitoxantron in der Peritonealhöhle für längere Zeit gebunden wird und langsam systemisch freigesetzt wird. Das Verhältnis der Fläche unter der Kurve der Mitoxantron-Konzentration in der Peritonealhöhle zu der im Plasma beträgt im Mittel 3 Zehnerpotenzen.

Die geringe systemische Verfügbarkeit wird auch durch die renale Exkretion von 0,42% der verabreichten Dosis innerhalb von 24 Stunden nach i.p.- Applikation im Vergleich zu 3,64% bei Patienten nach i.v. -Verabreichung bestätigt. Diese Daten belegen den pharmakokinetischen Vorteil der intraperitonealen Verabreichungsweise. Die erheblichen inter- und intraindividuellen Schwankungen sind möglicherweise durch den verminderten Allgemeinzustand und durch unterschiedlich große abdominelle Tumormassen bedingt.

Es wurde mehrfach nachgewiesen, dass sich bei einer peritonealen Lavage mit Mitoxantron keine bedeutenden Toxizitäten und myelotoxischer Veränderungen einstellen. Bei einer Dosierung von 38 mg/m² Mitoxantron i.p. wurden im Intrapertonealraum 64 µg x h/ml Plasma 0,075 µg x h/ml als mittleres Konzentrations-Zeit-Produkt erreicht. Dies entspricht einem Verhältnis von 853:1 (Hilfrich et al., 1990).

Erfahrungen, die man durch die Peritonealdialyse sammeln konnte, ließen Rückschlüsse über die geringe Permeabilität von hydrophilen Stoffen (wie Chemotherapeutika) durch das Peritoneum zu. Durch direkt in den Bauchraum eingebrachte Medikamente waren deutlich höhere Konzentrationen in den ersten 2-3 mm des

peritonealen Gewebes als im Plasma zu erzielen. So konnte gezeigt werden, dass mit dem Verfahren einer lokalen Applikation von Chemotherapeutika, im Vergleich zu einer systemischen Chemotherapie, eine Gewebeeindringtiefe von 2-3 mm mit einer deutlich höheren Konzentration möglich ist. Man erkannte den großen Vorteil, welchen man durch die Weiterentwicklung dieser Methode, für die Behandlung von auf die Bauchhöhle beschränkten Tumoren nutzen konnte.

Bei der intraperitonealen Chemotherapie müssen aufgrund der vergleichsweise kurzen Expositionszeit ausschließlich zellzyklusunabhängige Zytostatika mit einem hohen Molekulargewicht, Wasserlöslichkeit und rascher systemischer Elimination eingesetzt werden (Witkamp et al., 2001).

Für die Durchführung der intraperitonealen Perfusion selbst als auch hinsichtlich der Zytostatikakonzentration ist die Menge des Perfusats entscheidend. Generell ist eine Perfusatmenge von 2 l anzustreben, bestehend aus Glukose 5% und NaCl 0,9% in einem Mischungsverhältnis von 50:50, da bei höheren Perfusatmengen eine deutliche Abnahme der Konzentration der Chemotherapeutika zu verzeichnen ist (Elias et al., 2002). Alternativ zum NaCl/Glucose-Perfusat kann auch eine Peritonealdialyseflüssigkeit verwendet werden (z.B. DianealJ-Lösung, Fa. Baxter) (Jähne und Borberg, 2006).

Bei der direkten Applikation von Zytostatika in die Peritonealhöhle ergibt sich ein hoher Konzentrationsvorteil im Bauchraum, da die Aufnahme des Therapeutikums aus dem Peritoneum in den Körper im Allgemeinen nur langsam erfolgt.

I.7.3. Indikation zur systemischen Chemotherapie

Unter Berücksichtigung der histologischen Klassifizierung des Pseudomyxoma peritonei in DPMA „disseminierte peritoneale Adenomuzinose“ und PMCA „peritoneale muzinöse Karzinomatose“ ist beim malignen Pseudomyxoma peritonei eine systemische Chemotherapie zu empfehlen, auch wenn der Wert einer solchen systemischen Therapie schwierig zu beurteilen ist, da eine systemische Therapie ohne zytoreduktive Chirurgie allerdings aufgrund der großen Tumormenge keine Effekte hat.

Ein objektives Ansprechen einer systemischen Chemotherapie lässt sich nach chirurgischem Tumorbulking und wegen des hohen Differenzierungsgrads der muzinösen Tumore beim Pseudomyxom schlecht beurteilen. Der Gough beschreibt keine hohe Effizienz der systemischen Chemotherapie für das Patientenüberleben. Es konnte allerdings ein Trend zur verbesserten Überlebensrate nach intraperitonealer Chemotherapie und eine signifikante Risikoreduktion für ein Tumorrezidiv bei inkompletter Schleimentfernung beobachtet werden.

Bei den Therapieempfehlungen zur systemischen Chemotherapie zeichnet sich heute noch kein einheitliches Schema ab, da in den berichteten Studien unterschiedliche Therapieregime zum Einsatz gekommen sind. Dennoch erscheint es gerechtfertigt, beim PMCA „peritoneale muzinöse Karzinomatose“ eine systemische Chemotherapie durchzuführen (Witkamp et al., 2001a).

Unter dem Aspekt, dass Ovarial-, Appendix- oder kolorektale Karzinome der Ursprung sind, erscheint es heute trotz fehlender Daten aus größeren Studien sinnvoll, die entsprechende Kombinationschemotherapie anzuwenden (Levine et al., 2002).

- 5-FU/Oxaliplatin (FOLFOX)
- Capecitabin/Oxaliplatin
- 5-FU/Irinotecan (FOLFIRI)
- Taxol/Carboplatin/Etoposid

1.7.4 Hormontherapie, Hormonsubstitution

Gegen eine Hormonsubstitution bei prämenopausalen Patientinnen nach beidseitiger Adnexektomie besteht kein Einwand.

I.8 Prognose und Rezidivtherapie

Es besteht ein signifikanter Unterschied in den Fünfjahresüberlebensraten hinsichtlich der histologischen Typisierung. Das Pseudomyxoma peritonei im Sinne einer disseminierten peritonealen Adenomuzinose weist Fünfjahresüberlebensraten in der Größenordnung von 80-85% auf. Intermediäre Typen zeigen Fünfjahresüberlebensraten in der Größenordnung von 35-40%, während bei der peritonealen muzinösen Karzinomatose Fünfjahresüberlebensraten unter 10% berichtet werden (Friedrich und Villena-Heinsen, 2010)

Auch Guner schreibt, dass die berichteten 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 50 und 96% schwanken und von der Patientenselektion, dem Ausmaß der Zytoreduktion und ggf. deren Wiederholung sowie der Durchführung additiver Therapien (HIPEC, IPEC, systemische Chemotherapie) abhängig sind (Guner et al., 2005). In wieweit allerdings eine generelle Heilung der Erkrankung möglich ist, bleibt derzeit kontrovers (Sugarbaker et al., 1999; Miner et al., 2005).

Mann et al. (1990) favorisierten wiederholte chirurgische Interventionen, um ein Langzeitüberleben zu ermöglichen.

Obwohl das Pseudomyxoma peritonei häufig mit Borderlinetumoren oder gut differenzierten Tumoren assoziiert ist, sind Rezidive häufig, und die Prognose nach Rezidiven ist ungünstig (Galani et al., 2003).

Beim nachgewiesenen Rezidiv ist unter Berücksichtigung der vorausgegangenen Eingriffe die Indikation zur nochmaligen chirurgischen Exploration prinzipiell gegeben, aber streng zu stellen und immer ausschließlich individuell zu bewerten. Technisch sind diese Eingriffe durchführbar, führen meist aber nur zu einem Debulking ohne erneuten kurativen Therapieanspruch. Selbiges gilt für eine eventuell eingeleitete systemische Chemotherapie. Bei ausschließlicher Rezidivlokalisierung extraabdominell kann sich demgegenüber durchaus ein erneuter kurativer Ansatz stellen. Aufgrund eigener Erfahrungen ist dies z.B. bei Rezidivlokalisierung im Thorax gegeben.

I.9 Therapiekontrolle

Bei der Verlaufskontrolle nach maximaler zytoreduktiver Resektion und multimodaler Therapie beim Pseudomyxoma peritonei ist sowohl die Sonographie als auch die Computertomographie des Abdomens sehr wichtig (Li Y et. al., 2013). Während erstere relativ einfach und kostengünstig ist, erscheinen die Ergebnisse der Computertomographie gerade auch im Verlauf reproduzierbarer.

Die Computertomographie sollte in den ersten fünf Jahren jährlich, dann in 2jährigem Abstand erfolgen.

Bei initial erhöhtem CEA-Wert kann auch die postoperative Verlaufskontrolle dieses Tumormarkers sinnvoll sein.

Besondere Hinweise

Da die Behandlung eine große Erfahrung voraussetzt, sollte PMP in primär darauf spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden. Nur bestimmte Zentren verfügen über größere Erfahrung und führen nach gegenwärtigem Kenntnisstand eine multimodale Therapie beim Pseudomyxoma peritonei durch.



Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld

II Material und Methoden

II.1 Patientenkollektiv

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Patientendaten rekrutierten sich, nach erfolgter diagnostischer Abklärung, aus einem Klientel von Betroffenen mit Pseudomyxoma peritonei. Zwischen 11/1998 und 12/2011 stellten sich in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld, 21 Patienten mit primären Pseudomyxoma peritonei und Rezidive vor. 21 Patientinnen haben eine Zytoreduktion mit anschließender intraperitonealer Chemotherapie mit Mitoxantron erhalten.

Zu Beginn und nach der Therapie wurden folgende Parameter ermittelt:

- Name, Vorname/Geschlecht/Alter/Geburtsjahr
- Diagnose
- OP Verfahren/Datum
- Tumorgröße/Gewicht
- Tumorlokalisierung
- Vorerkrankungen
- Voroperationen
- Medikamente
- Antikonzeption/HRT
- Allergie
- Nikotin/Alkohol
- Zyklusanamnese
- Schwangerschaften/Geburten
- Menopausenstatus
- Umfelddiagnostik
- HB prä/postoperativ
- Temperatur prä/postoperativ
- Wundheilungsstörungen
- Weitere OP
- Adjuvante CHT
- Lokalrezidiv
- Fernmetastasen
- Rezidivfreie Monate
- Letzte Kontrolluntersuchung
- TM

II.2 Indikationsstellung

Für die Auswahl der Patienten zur intraperitonealen Chemotherapie mit Mitoxantron waren folgende Kriterien maßgeblich:

Einschlusskriterien:

- Patienten älter als 18 Jahre,
- Histologisch gesichertes PMP
- Tumorentitäten geeignet für Mitoxantron
- Guter AZ / EZ
- Keine Leber- Knochenmark- oder Nierenfunktionseinschränkungen

Ausschlusskriterien:

- Reduzierter AZ / EZ
- Leber- Knochenmark- oder Nierenfunktionseinschränkungen
- Kontraindikationen für eine i.p. Chemotherapie

II.3 Patientenevaluation

Zur Evaluation der Patienten wurden folgende diagnostische Maßnahmen durchgeführt:

- Sonographie Abdomen/transvaginaler Ultraschall
- CT-Thorax sowie CT-Abdomen
- Seitengetrennte Nierenclearance bei Verwendung nephrotoxischer Chemotherapeutika
- Kardiovaskuläre Abklärung mit Lungenfunktion und Blutgasanalyse, EKG und Belastungs-EKG

II.4 Chemotherapeutika

Die systemische Chemotherapie scheint heute mehr und mehr an Grenzen zu stoßen. Eine Möglichkeit, die Effektivität der eingesetzten Zytostatika zu steigern, besteht in der lokoregionalen Applikation. Da die Wirksamkeit der Chemotherapeutika mit steigender Konzentration zunimmt und von der Expositionszeit abhängt (Hilfrich et al., 1990; Limk et al., 1992) bietet sich die hochkonzentrierte intraperitoneale Instillation der Zytostatika als potenziell wirksames Therapieverfahren an (Hilfrich et al., 1990). Der pharmakologische Vorteil der intraperitonealen regionalen Chemotherapie (IPRC) besteht darin, dass regional höchste Konzentrationen am Tumor bei peripher niedrigen Plasmaspiegeln erzielt werden können. Die systemischen Zytostatika-Konzentrationen liegen, in Abhängigkeit vom Grad der transperitonealen Resorption, 18-620fach niedriger als die Instillatkonzentrationen (Alberts et al., 1985), so dass bei IPRC mit relativ geringen allgemeinen Nebenwirkungen zu rechnen ist (Myer, 1984).

Aus Untersuchungen beim Ovarialkarzinom ist bekannt, dass bei intraperitonealer Gabe der aktiven Substanzen Konzentrationen am Wirkort erreicht werden können, wie sie bei systemischer Verabreichung aus Toxizitätsgründen nicht zu erzielen sind (Britan et al., 1985).

Nachdem in den letzten Jahren eine Reihe von Medikamenten mit unterschiedlichem Erfolg zur lokoregionären Tumorthherapie bei malignen Tumoren, wie das Ovarialkarzinom, das maligne Pseudomyxoma peritonei sowie das peritoneale Mesotheliom ausprobiert wurden, scheint mit der Antitumorsubstanz Mitoxantron eine Wirksubstanz gefunden zu sein, die sich aufgrund eines außerordentlich günstigen intraperitonealen Aktivitätsindex (in vivo i.p Konzentrations-Zeitprodukt./in vitro ID50) und der bis auf die Fibrose akzeptablen lokalen Toxizität besonders gut für diese neue Art der Behandlung eignet. (Rambaldi, 1985; Werner et al., 1988; Markmann, 1991; Link et. al., 1992):

Verhältnis von Aszites- zur Plasmakonzentration bei:

| | |
|----------------|-----|
| Carboplatin | 18 |
| Cisplatin | 20 |
| Mitomycin C | 71 |
| Melphalan | 93 |
| 5-Fluorouracil | 300 |
| Doxorubicin | 475 |
| Mitoxantron | 800 |

Mitoxantron, ein zytotoxisches Anthrachinon-Derivat, ist ein Topoisomeras II-Inhibitor und wirkt über die Interkalation der DNA. Die antineoplastische Wirkung wurde in einer Reihe von Tiermodellen bei transplantablen Tumoren nachgewiesen. Die zytozide Wirkung ist in humanen Zellkulturen sowohl bei proliferierenden als auch bei nicht proliferierenden Zellen nachgewiesen worden, was auf eine phasenunspezifische Wirkung hinweist (Markman, 1985; 1991)

II.4.1 Pharmakokinetik

Mitoxantron wird zu 78% an Plasmaproteine gebunden. Tierpharmakologische Studien mit radioaktiv markiertem Mitoxantron weisen auf eine schnelle, umfassende, der Dosis proportionalen Verteilung in die meisten Gewebe hin.

Die pharmakokinetischen Untersuchungen weisen darauf hin, dass Mitoxantron bei intraperitonealer Applikation (Hilfrich et al., 1990) längere Zeit in der Peritonealhöhle gebunden bleibt und nur langsam systemisch freigesetzt wird. Bei zusätzlich geringer lokaler Toxizität erfüllt diese Substanz die Grundvoraussetzungen für eine intraperitoneale Anwendung:

Langsame intraperitoneale Clearance und damit möglichst lange Kontaktzeit an der peritonealen Tumormembran sowie schnelle systemische Clearance zur Vermeidung einer kumulativ erhöhten systemischen Toxizität (Markman, 1985; 1991)

II.4.2 Metabolismus/Elimination

Die renale Ausscheidung ist gering. Nur 6–11% der verabreichten Dosis werden innerhalb von 5 Tagen im Urin gefunden. Davon sind 65% unverändertes Mitoxantron. Die restlichen 35% bestehen hauptsächlich aus 2 inaktiven Metaboliten, die Mono- und Dicarboxy-Derivate von Mitoxantron. Die Hauptausscheidung erfolgt über die Galle (25% der Gesamtausscheidung) innerhalb von 5 Tagen. Die Substanz wird langsam mit einer terminalen Halbwertszeit von 12,4 Tagen (Bereich von 10,2–18,4 Tage) eliminiert. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor. Bei eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Mitoxantron reduziert. Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Bilirubin >3,4 mg/dl) haben eine 3fach höhere AUC als Patienten mit normaler Leberfunktion. Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik bei Patienten mit Aszites, Pleuraerguss, Perikarderguss und Ödemen vor.

Die Pharmakokinetik wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht (Pharm.kinetik- ODDB. org. 2012).

Als Zytostatikum schädigt Mitoxantron die Blutbildung im Knochenmark. Übelkeit, Erbrechen und Haarausfall kommen häufig vor. Die am meisten gefürchtete unerwünschte Wirkung ist die Kardiotoxizität. Das Risiko steigt mit der kumulativen Dosis.

Aufgrund seiner hohen zytotoxischen Aktivität bei primären Ovarialkarzinom und seiner guten Gewebeverträglichkeit wurde die intraperitoneale Gabe von Mitoxantron in einer Phase-I- und Pharmakokinetik- Studie untersucht und favorisiert. Bei einer Dosierung von 38 mg/m² Mitoxantron i.p. wurden im Intraperitonealraum 64 µg x h/ml und Plasma 0,075 µg x h/ml als mittleres Konzentrationszeit – Produkt erreicht. Dies entspricht einem Verhältnis von 853:1 (Krebs und Bart, 1991).

In einer anderen Pilotstudie (Myer, 1984) wurde Mitoxantron i.p. bei Ovarialkarzinom der Stadien FIGO III-IV mit rezidivierendem Aszites geprüft. Bei insgesamt 20 vorbehandelten Patientinnen konnte 25-30 mg/m² Mitoxantron i.p. 1- bis 3-mal, alle vier Wochen, die Aszitesneubildung in 8 Fällen komplett (40%) und in 5 Fällen partiell (25%) verhindert werden. Die Nebenwirkungen waren insgesamt tolerabel.

Bei der intraperitonealen Chemotherapie müssen aufgrund der vergleichsweise kurzen Expositionszeit ausschließlich zellzyklusunabhängige Zytostatika mit einem hohen Molekulargewicht, Wasserlöslichkeit und rascher systemischer Elimination eingesetzt werden (Witkamp et al., 2001b).

In-vitro-Phase-II-Untersuchungen haben ergeben, dass Mitoxantron in vitro Ansprechraten von 59% bei 1 µg/ml und 87% bei 10µg/ml induziert und damit für die intraperitoneale regionale Chemotherapie geeignet ist (Link et al., 1992).

II.5 Zytoreduktion und intraperitoneale Chemotherapie nach dem “Krefelder Konzept”

Nach maximaler Zytoreduktion, ausgiebiger Spülung des Abdomens und intraperitonealer Gabe von 40mg Mitoxantron, in ca. 400ml NaCl aufgelöst, wird das dies für 72 h belassen

Auch unsere untersuchten 21 Patientinnen mit Pseudomyxoma peritonei wurden nach der von Sugarbaker entwickelten Methode, welche sich in zwei Teilbereiche gliedert, behandelt. Zuerst erfolgt die Zytoreduktion, d. h. die operative Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumoranteile in der Bauchhöhle. Dazu ist es notwendig, das Peritoneum (sowohl parietale als auch viszerale Anteile) in je nach Befall unterschiedlichem Umfang zu entfernen und gegebenenfalls auch betroffene Organe ganz oder teilweise zu reseziieren. Anschließend kann die Spülung mit der intraperitonealen Chemotherapielösung beginnen, die auch die verbliebenen, mikroskopischen Anteile des Tumors zerstören soll.

In der Regel wird der Eingriff in Steinschnittlagerung des Patienten durchgeführt. Nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken erfolgt zunächst die mediane Laparotomie mit Linksumschneidung des Nabels (gegebenenfalls extraperitonealer Zugang nach Sugarbaker). Dissektion des subkutanen Fettgewebes sowie der geraden Bauchmuskulatur in der Linea Alba. Nach vollständigem Eröffnen des Abdomens Zytoreduktion, beginnend am rechten Mittelbauch zum rechten Oberbauch, mit Mobilisation der Leber und Peritonektomie des rechten Zwerchfells. Weitere Dissektion am linken Oberbauch und linken Zwerchfell, gegebenenfalls Gastrektomie bzw. Splenektomie.

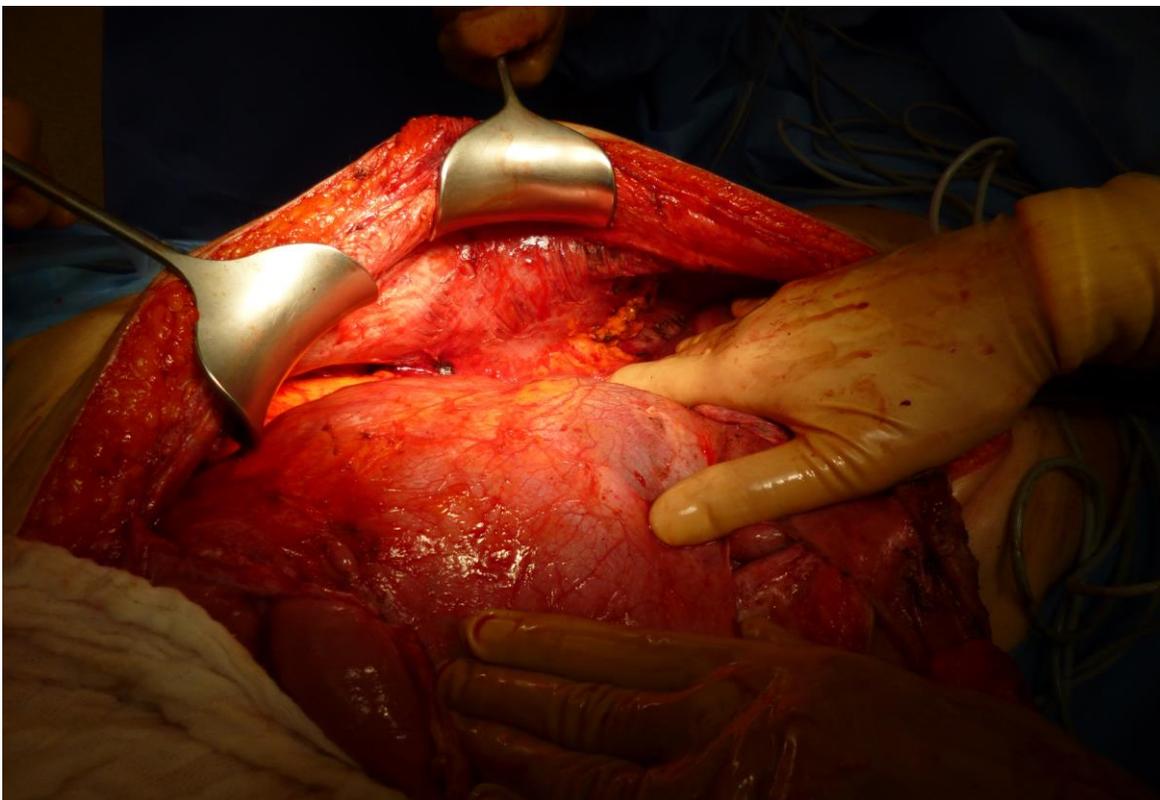


Abb. Entfernung des tumorbefallenen Bauchfells im rechten Oberbauch
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, HELIOS Klinikum Krefeld

Peritonektomie am linken Mittel- und Unterbauch und im Bereich des Beckens, gegebenenfalls mit Sigma- und Rektumresektion und Hysterektomie, Ovarrektomie. Die Ureteren werden auf beiden Seiten dargestellt und geschont. Weitere Omentektomie und Dissektion unter Abtragung des Peritoneums am Meso, dem gesamten Dünndarm und Kolonrahmen. Appendektomie. Weiter nach so genanntem Krefelder Konzept erfolgte sorgfältige Spülen des gesamten Abdominalbereichs mit dem Kochsalz und das Einlegen je einer Silicon-Drainage in den oberen rechten Zwerchfellleberwinkel und in den Douglas. Verschluss des Bauches durch durchgreifende Einzelknopfnähte. Subkutannaht. Hautnaht. Abschließend Anbringen eines sterilen Wundverbandes. Über die liegende Silicon-Drainage wird nun 40 mg Mitoxantron in 400 ml Kochsalz aufgelöst instilliert und über 72 Stunden belassen.

II.6 Nachbehandlung

Postoperativ ist bei allen Patienten eine Betreuung auf der Intensivstation notwendig. Hierbei ist postoperativ auf eine forcierte Diurese für weitere 48 Stunden, sowie auf typische toxische Nebenwirkungen der Chemotherapie (Knochenmarksdepression, Gerinnungsstörung, Lungenödem etc.) zu achten. Die Laborkontrollen erfolgen alle 3 bis 6 Stunden. Bei ausreichend gutem Allgemeinzustand werden die Patienten nach wenigen Tagen auf die Normalstation verlegt. Die eingebrachten Drainagen verbleiben bis zu 72 Stunden. Danach erfolgt das Ablassen vorhandener Restflüssigkeit.

Der Kostaufbau erfolgt bereits am ersten Tag nach Operation. Der Flüssigkeits- und Kalorienhaushalt wird anfangs über Infusionen geregelt. Unter adäquater Schmerztherapie werden die Patienten so rasch wie möglich mobilisiert, um aktiv am Genesungsprozess teilzunehmen. Im Anschluss daran erhalten die Patienten eine adjuvante Chemotherapie.

Die Nachsorge der Patienten erfolgt im ersten postoperativen Jahr vierteljährlich. Eine gründliche körperliche Untersuchung, eine Sonographie des Abdomens, die Blutabnahme zur Bestimmung der Tumormarker sind hierbei obligat. Eine erste Kontroll-Computertomographie erfolgt in diesem Zeitraum nach 3 Monaten, anschließend halbjährlich. Ab dem zweiten Jahr nach der Behandlung verlängert sich das Nachsorgeintervall auf sechs Monate. Die Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes erfolgt nun jedes halbe Jahr, das Intervall für die Computertomographie wird auf einmal jährlich verlängert.

Die körperliche Untersuchung, die Blutabnahme für die Bestimmung der Tumormarker im Verlauf sowie das Ausfüllen des Evaluationsbogen und des Tumornachsorgepasses bleiben bei jedem Termin als wichtige Maßnahmen erhalten.

II.6 Statistik

Die erhobenen Daten wurden in Einzelfallbetrachtungen analysiert. Jeder Patient mit Pseudomyxoma peritonei nach zytoreduktiven Behandlung und i.p Mitoxantron- Gabe wurde für diese Promotionsarbeit in die Auswertung mit einbezogen. Besonders wurden die OP-bezogenen Parameter für Erstoperation, Zweit- und Drittoperation analysiert.

Bei der Einzelfallanalyse wurden explizit die Daten der einzelnen Patientinnen in Zusammenhang gebracht. Hierfür wurden präoperativ sowie postoperativ die Daten eines jeden einzelnen Patienten erhoben.

Die Rezidivfreiheit wurde nach dem Konzept einer standardisierten Tumornachsorge gemessen. Diese Nachsorgeform sah für alle Patienten die gleichen Untersuchungen nach demselben zeitlichen Schema vor (siehe auch Punkt I.9 Therapiekontrolle; Auswertungsbogen zur Verlaufsbeobachtung siehe Anhang).

Für die Ergebnisse in der hier vorgelegten Arbeit wurden in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen gynäkologischen und internistischen Kollegen, teils auch in persönlichen Gesprächen mit den betroffenen Patientinnen nach einem standardisierten Erfassungsprotokoll die Follow-up-Daten erhoben.

Die Analyse der Daten wurde mittels erwarteten Lebensalters (J) und verbleibender/fernerer Lebenserwartung (J) nach Sterbetafel 2000/2000 von Statistik Austria (www.statistik.at/Lebenserwartung/action.do) berechnet.

Erhoben wurden qualitative Daten, die durch den Vergleich zwischen prä- und postoperativem Zeitpunkt (t-Test für unverbundene Stichproben und Oneway-Anova) ausgewertet wurden.

Eine Überlebensanalyse wurde mit Hilfe von Kaplan-Meier-Tests und Graphiken in Abhängigkeit von folgenden Parametern dargestellt: Mitoxantron-Therapie, Resektion, Chemotherapie, Lokalrezidivs, sowie Metastasierung.

Die komplette Analyse der Daten wurde mit dem Programm SPSS, Version 17.0 sowie mit Microsoft Excel durchgeführt.

III Ergebnisse

Alle unsere Patientinnen (n=21) wurden primär chirurgisch therapiert: 21 Patientinnen haben eine Zytoreduktion und 20 Patientinnen zusätzlich eine anschließende intraperitoneale CHT mit Mitoxantron erhalten.

Weitergehend bekamen 8 primär chirurgisch behandelte Patientinnen ein Rezidiv mit folgender explorativer Re-Laparotomie und i.p. Mitoxantron- Gabe.

Im weiteren Verlauf wurden drei Patientinnen, die bereits ein Rezidiv erlitten hatten, mit erneutem Rezidiv zur operativen Intervention und i.p. Mitoxantron- Gabe vorgestellt.

Die nachfolgende Auswertung bezieht sich auf Daten, welche sich aus den Anamnesen und den durchgeführten Operationen der behandelten Patientinnen ergeben.

III.1 Analyse der Daten

III.1.1 Patientencharakteristika

Die Auswertung zeigt, dass die Altersverteilung der Patientinnen zwischen 32,8 - 82,1 Jahre lag und dass das Durchschnittsalter 64,4 Jahre betrug. Hierbei lag das erwartete Lebensalter 82,4 - 91,6 und die verbleibende Lebenserwartung 5,3 - 43,9. Das mittlere Menopausenalter betrug 50 Jahre.

| Variable | Statistik | | | | |
|--|-----------|---|----------------|--------|-------------|
| | n | % | mean \pm SEM | Median | Min - Max |
| Alter (Jahre) | 21 | - | 58,6 \pm 3,4 | 64,4 | 32,8 - 82,1 |
| erwartetes Lebensalter ¹⁾ | 21 | | 85,6 \pm 0,7 | 85,5 | 82,4 - 91,6 |
| verbleibende Lebenserwartung ¹⁾ | 21 | | 21,7 \pm 3,0 | 16,1 | 5,3 - 43,9 |
| Menopausenalter ²⁾ | 13 | - | 47,2 \pm 2,1 | 50 | 34 - 55 |

Tabelle 1

SEM = Standarddeviation of Mean (Standardfehler)

¹⁾ erwartetes Lebensalter (J) und verbleibende/fernere Lebenserwartung (J) berechnet nach Sterbetafel 2000/2000 von Statistik Austria (www.statistik.at/Lebenserwartung/action.do)

²⁾ Eintritt der Menopause

III.1.2 Art der Diagnose Ätiologie des Tumors (Appendix - Ovar)

Bei unseren Patientinnen ging man aufgrund des intraoperativen Situs davon aus, dass die Ursache von Pseudomyxoma peritonei in einem rupturierten muzinösen Zystadenom bzw. Zystadenokarzinom des Ovars von 71,5% (n=15) lag.

Bei 9,5% (n=2) wurde eine rupturierte Mucocele der Appendix als Ursache diagnostiziert, bei 2 weiteren Patientinnen (9,5%) lag gleichzeitig ein muzinöses Zystadenom des Ovars sowie ein muzinöses Adenokarzinom des Appendix vor.

Kasuistik:

Bei einer Patientin wurde 46 Jahre vor der Diagnosestellung des Pseudomyxoma peritonei eine Appendektomie durchgeführt, wobei der Appendix keinen histologisch auffälligen Befund aufwies. Es besteht durchaus die Möglichkeit, dass die Jahre vor der Diagnosestellung des Pseudomyxoma peritonei aufgrund einer Mucocele der Appendix operiert worden waren zu dieser Zeit schon eine ovarielle Veränderung vorlag, welche sich im Laufe der Zeit vergrößerte und schließlich rupturierte (Tabelle 2).

| Diagnose | Art der Diagnose | n | % |
|-----------------------------|--|---|------|
| Pat. mit 1 Diagnose (n=5) | Pseudomyxoma peritonei (Pp) | 4 | 19,0 |
| | Mucocele der Appendix | 1 | 4,8 |
| Pat. mit 2 Diagnosen (n=14) | Pp + muzinöses Zystenadenofibrom des Ovars | 1 | 4,8 |
| | Pp + Mucocele der Appendix | 1 | 4,8 |
| | Pp + Peritonealkarzinose | 1 | 4,8 |
| | Pp + muzin. Zystadenom des Ov. | 3 | 14,3 |
| | Pp + muzin. Adeno-Ca der App. | 4 | 19,0 |
| | Pp + muz. Adeno-Ca des Ovars | 4 | 19,0 |
| Pat. mit 3 Diagnosen (n=2) | Pp + muz. Zystadenom des Ovars + muzinöses Adeno-CA des Appendix | 2 | 9,5 |

Tabelle 2

III.1.3 Art der Vorerkrankung/VE und Medikation

Die Auswertung zeigt, dass 38,0% der Patientinnen (n=8) zum Zeitpunkt der Erst-diagnose keine Vorerkrankungen hatten.

Weitere 9,5% (n=2) gehören zur Altersgruppe der 65- bis 77jährigen mit mehr oder weniger schwerwiegenden zwei Vorerkrankungen.

52,5% (n=11) der Frauen hatten signifikant weniger Vorerkrankungen.

| Vorerkrankungen | Art der Vorerkrankung/VE | n | % |
|----------------------------------|--------------------------------------|---|------|
| Pat. ohne Vorerkrankung (n=8) | keine VE bekannt/keine Angabe | 8 | 38,0 |
| Pat. mit 1 Vorerkrankung (n=11) | Z.n. Sterilitätsbehandlung | 1 | 4,8 |
| | Z.n. Mamma-Ca, Thrombose V. jug. li. | 1 | 4,8 |
| | Varikosis | 1 | 4,8 |
| | Divertikulitis | 3 | 14,3 |
| | arterielle Hypertonie | 4 | 19,0 |
| | Hypothyreose | | |
| Pat. mit 2 Vorerkrankungen (n=2) | COPD/Dyspnoe + Kachexie | 2 | 9,5 |

Tabelle 3

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Patientinnen (19%) mit einer Vorerkrankung häufiger Hypothyreose hatten, welche mit L-Thyroxin behandelt wurden. Der Unterschied zu anderen Vorerkrankungen ist zwar statistisch nicht signifikant, aber er sollte dennoch beachtet werden.

33,0% der Erkrankten hatten keine Medikation.

| Medikation | Art der Medikation | n | % |
|-------------------------------|--|---|------|
| Pat. ohne Medikation (n=7) | keine Medikation | 7 | 33,0 |
| Pat. mit 1 Medikament (n=10) | Metamizol | 1 | 4,8 |
| | Antihypertonika | 1 | 4,8 |
| | ASS | 1 | 4,8 |
| | Omeprazol, Ranitidin | 1 | 4,8 |
| | L-Thyroxin | 3 | 14,3 |
| | Pille/Hormonpräparate ¹⁾ | 3 | 14,3 |
| Pat. mit 2 Medikamenten (n=3) | Lasix + NAC | 1 | 4,8 |
| | Antihypertonika + L-Thyroxin | 1 | 4,8 |
| | Calcium + Omeprazol/Ranitidin | 1 | 4,8 |
| Pat. mit 4 Medikamenten (n=1) | Theophyllin + Simvastatin + Prednisolon + Omeprazol/Ranitidin | 1 | 4,8 |

Tabelle 4

¹⁾ darunter zwei Pat. mit Hormonbehandlung und 1 Pat. mit Kontrazeptiva-Einnahme

III.1.4 Voroperationen

Diese Tabelle zeigt, dass 81% (n=17) der Frauen mindestens einmal voroperiert wurden.

Drei Frauen (14,3%) waren sogar Zustand nach Appendektomie.

19,1 % der Frauen hatten eine Hysterektomie erhalten; durchgeführt bei dreien wegen Blutungsstörungen und bei einer Patientin wegen eines Descensus uteri et vaginae (Abbildung 5).

Keine von den untersuchten Patientinnen hatte eine Adnexektomie in der Anamnese. Wie bereits in der Tabelle 2 dargestellt, bestanden bei 66,6 % der Frauen als Ursache des Pseudomyxoma peritonei eine muzinöse Veränderung im Ovar.

| Voroperationen | Art der Vor-OP ² | n | % |
|------------------------------|---|---|------|
| Pat. ohne Vor-OP (n=4) | keine Vor-OP's | 4 | 19,0 |
| Pat. mit 1 Vor-OP (n=16) | Mamma-OP | 1 | 4,8 |
| | Abrasio | 1 | 4,8 |
| | Analfissur-OP | 1 | 4,8 |
| | Appendektomie | 2 | 9,5 |
| | Schilddrüsen-OP | 2 | 9,5 |
| | Hysterektomie | 3 | 14,3 |
| | Tonsillektomie | 6 | 28,5 |
| Pat. mit 3 Vor-OP's (n=1) | Hysterektomie + Appendektomie + Leistenbruch | 1 | 4,8 |

Tabelle 5

III.1.5 Sonstige/Allgemeine Parameter bei 1. OP

Eine weitere wichtige Auswertung zeigt, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 90,5% der Patientinnen keinen Nikotinabusus hatten, 95,2% der Patientinnen gaben keinen Alkoholabusus an, 66,7% der Frauen hatten keine Allergie. Damit ist Nikotin-/Alkoholabusus kein signifikanter Risikofaktor für das Auftreten eines Pseudomyxoma peritonei.

Im unserem Fall gaben 4 Frauen eine Penicillin-, 2 Frauen eine Nickel- und eine Patientin eine Antibiotika-Allergie mit dem Wirkstoff Moxifloxacin an.

| sonstige Parameter bei 1. OP | n | % |
|------------------------------|----|------|
| Allergien vorhanden (n=21) | | |
| - ja | 7 | 33,3 |
| - nein | 14 | 66,7 |
| Nikotinabusus (n=21) | | |
| - ja | 2 | 9,5 |
| - nein | 19 | 90,5 |
| Alkoholabusus (n=21) | | |
| - ja | 1 | 4,8 |
| - nein | 20 | 95,2 |

Tabelle 6

Tabelle 7 zeigt, dass nur 2 (9,5 %) der untersuchten Frauen nie schwanger waren; eine Patientin hatte die Erstdiagnose des Pseudomyxoma peritonei mit 67 Jahren erhalten, sie war bereits postmenopausal. Die zweite Patientin war eine 34jährige Nulligravida von 34 Jahren mit unauffälligem Menstruations-Status.

Von den 90,5% der Erkrankten hatten 11 Frauen (52,4%) maximal ein Kind und 38,1% hatten 2-3 Kinder geboren.

Zwei Drittel (66,7%) waren schon in der Menopause; das mittlere Menopausenalter betrug 50 Jahre.

Die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der drei Kategorien (Schwangerschaften, Lebendgeburten, Zeit in Menopause) und dem Auftreten eines Pseudomyxoma peritonei zeigt keinen signifikanten Einflussfaktor. Somit ist die Erkrankung nicht vom Status der ovariellen Funktion und vom Alter der Patientin abhängig.

| sonstige Parameter bei 1. OP | n | % |
|----------------------------------|----------------|------|
| Anzahl Schwangerschaften (n=21) | | |
| - keine Schwangerschaften | 2 | 9,5 |
| -eine | 8 | 38,1 |
| -zwei und mehrere | 11 | 52,4 |
| Anzahl Lebendgeburten (n=21) | | |
| - keine Lebendgeburt | 2 | 9,5 |
| - eine Geburt | 11 | 52,4 |
| - zwei Geburten | 6 | 28,6 |
| - drei Geburten | 2 | 9,5 |
| Patientin in Menopause (n=18) | | |
| - ja | 14 | 66,7 |
| - nein | 7 | 33,3 |
| Zeit in Menopause (Jahre) (n=14) | | |
| mean \pm SEM | 47,9 \pm 1,9 | |
| Median | 50 | |
| Min - Max | 34 - 55 | |

Tabelle 7

III.2 OP-bezogene Parameter für 1. OP

A.

Von den 21 Patientinnen mit Pseudomyxoma peritonei, bei denen zytoreduktive Chirurgie durchgeführt wurde, erhielten 17 Patientinnen (81%) eine intraperitoneale CHT mit Mitoxantron. Nur 1 Patientin hat keine intraperitoneale CHT bei Mukozele der Appendix (als Zufallbefund beim Kaiserschnitt). Drei Patientinnen wurden primär nicht in unserer Klinik operiert, sondern kamen mit einem Rezidiv zur erneuten operativen Behandlung.

95,2% der Erkrankten wurden erfolgreich (R0-Resektion) operiert, obwohl bei der Primäroperation meist sehr große Gallertmengen intraabdominal vorgefunden wurden. Dieser sehr hohe Prozentsatz an R0-Resektionen ist der Erfahrung der

Operateure zuzuschreiben, so dass eine solche Operation grundsätzlich nur durch erfahrene Operateure durchgeführt werden sollte.

Besonders bei weit fortgeschrittenem Prozess gelang nicht immer eine komplette Tumor-Entfernung. Anhand der Tabelle 8 ist ebenfalls ersichtlich, dass bei 4,8% der Patientinnen eine R2-Resektion durchgeführt wurde.

| OP-bezogene Parameter für 1. OP | n | % |
|--|----|------|
| Op-Verfahren (n=21) zytoreduktive Chirurgie | 21 | 100 |
| Mitoxantron-Gabe bei 1. OP (n=21) | | |
| - ja | 17 | 81 |
| - nein | 4 | 19 |
| Resektion bei 1. OP | | |
| - R0 | 20 | 95,2 |
| - R1 | 0 | 0 |
| - R2 | 1 | 4,8 |

Tabelle 8

B.

Aus Tabelle 9 ist ersichtlich, dass bei unseren Patientinnen das rezidivfreie Überleben (Mo.) nach dem ersten Eingriff zwischen 2-148 Monaten lag. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 46,5 Monaten

Dies verdeutlicht uns, dass die rezidivfreie Zeit direkt proportional zu der Radikalität der chirurgischen Intervention ist. Wobei man feststellen konnte, dass, obwohl die Ausdehnung und OP-Verfahren des Pseudomyxoma peritonei in allen Fällen annähernd gleich waren, fast jede Patientin unterschiedliches rezidivfreies Überleben (in Monaten) hatte.

| Variable | Statistik | | | | |
|---|-----------|---|------------|--------|-----------|
| | n | % | mean ± SEM | Median | Min - Max |
| postoperative Liegedauer (d) nach 1. Eingriff | 21 | - | 11,0 ± 0,5 | 11 | 8 - 15 |
| rezidivfreies Überleben (Mo.) nach 1. Eingriff | 21 | - | 46,5 ± 7,8 | 34 | 2 - 148 |

Tabelle 9

C.

33% der operierten Patientinnen (n=7) hatten ein Lokalrezidiv.

Drei Frauen hatten auswärts primär nur eine zytoreduktive operative Behandlung erhalten.

Vier andere haben wir mit R0-Resektion und i.p. Mitoxantron- Gabe behandelt.

Eine Patientin bekam ein Lokalrezidiv nach 18 Monaten bei histologisch gesichertem muzinösen Zystadenom des Ovars und der Appendix; sie erhielt keine adjuvante Chemotherapie.

Zwei andere Patientinnen mit disseminierter peritonealer Adenomuzinose erhielten ebenfalls ohne adjuvante Chemotherapie ein Lokalrezidiv; eine nach 84 Monaten

und die andere nach 13 Monaten. Die vierte Erkrankte mit Mischtyp eines Pseudomyxoma peritonei entwickelte nach einer adjuvante Chemotherapie ein Lokalrezidiv nach 28 Monaten.

Nur die Patientinnen mit PMCA „peritoneale muzinöse Karzinomatose“ (47,6%) erhielten eine zusätzliche adjuvante Chemotherapie. Sieben Patientinnen mit Pseudomyxoma peritonei und muzinösem Adenokarzinom des Ovars und oder Peritonealkarzinose bekamen eine weiterführende Therapie mit 6 x Carboplatin/Taxol, eine Patientin erhielt eine 5 FU-Chemotherapie, die anderen zwei Patientinnen wurden mit Carboplatin/Endoxan bei muzinösem Adenokarzinom des Appendix behandelt. Drei andere Frauen erhielten eine Chemotherapie bei einem Mischtyp des Pseudomyxoma peritonei, wo eine eindeutige Zuordnung zu einem Primärtumor nicht möglich war. Die histologische Einteilung erfolgte aufgrund des Erscheinungsbildes der peritonealen Implantate.

Zwei der operierten Patientinnen (9,5%) entwickelten eine Fernmetastasierung. Eine 48jährige Patientin bekam eine Lungenmetastasierung ca. 2 Jahre nach der ersten OP mit R2-Resektion und i.p. Mitoxantron bei muzinösem Adeno-Ca und Pseudomyxoma peritonei. Bei der zweiten 80j. Patientin mit R0-Resektion und i.p. Mitoxantron wurde nach 16 Monaten postoperativ eine Aszitesbildung festgestellt.

| OP-bezogene Parameter für 1. OP | n | % |
|--|----|------|
| Lokalrezidiv vorhanden (n=21) | | |
| - ja | 7 | 33,4 |
| - nein | 15 | 66,6 |
| Fernmetastasierung (n=21) | | |
| - ja | 2 | 9,5 |
| - nein | 19 | 90,5 |
| Adjuvante Chemotherapie bei 1. OP (n=21) | | |
| - ja | 10 | 47,6 |
| - nein | 11 | 52,4 |

Tabelle 10

D.

Die Temperaturwerte postoperativ zeigten im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert eine relative Erhöhung, welche zwischen 37,2 – 38,7°C rangierte. Der Durchschnittswert betrug 37,8°C. Damit ist eine geringe Temperaturerhöhung kein signifikanter Risikofaktor im postoperativen Verlauf.

Die postoperative Liegedauer lag zwischen 8-15 Tage (nach 72 Stunden postoperativ kontrolliertes Ablassen der intraperitonealen Flüssigkeit von maximal einem Liter pro Tag durch liegende Redondrainage). In 95,2 % der Fälle traten keine Wundheilungsstörungen auf.

| | | |
|---|-------------|------|
| Temperatur (°C) bei 1. OP | | |
| a) präoperativ (n=21) | | |
| mean ± SEM | 36,6 ± 0,1 | |
| Median | 36,6 | |
| Min - Max | 36,3 - 36,9 | |
| b) postoperativ (n=21) | | |
| mean ± SEM | 37,8 ± 0,1 | |
| Median | 37,8 | |
| Min - Max | 37,2 - 38,7 | |
| p-Wert ¹⁾ : 0,001 | | |
| postop. Liegezeit (d) nach 1. OP (n=21) | | |
| mean ± SEM | 11,0 ± 0,5 | |
| Median | 11 | |
| Min - Max | 8 - 15 | |
| Wundheilungsstörung nach 1. OP (n=21) | | |
| - ja | 1 | 4,8 |
| - nein | 20 | 95,2 |

Tabelle 11

¹⁾ Vergleich zwischen prä- und postoperativem Zeitpunkt (t-Test für unverbundene Stichproben)

III. 3 OP-bezogene Parameter für 2. OP**A.**

Von acht Patientinnen, die eine erneute Interventionslaparotomie erhielten, waren sieben mit einem Rezidiv. Bei einer voroperierten Patientin ergab die Staginguntersuchung keinen wesentlichen Anhalt für verbliebene Tumorreste. Die Tumormarker waren im Normbereich. Aufgrund der residualen Flüssigkeitsansammlung im kleinen Becken entschlossen wir uns dennoch zu einer Interventionslaparotomie und erneuter Mitoxantron-Instillation nach 6 Zyklen Chemotherapie. Insgesamt erfolgte in 87,5 % der untersuchten Fällen eine zytoreduktive Chirurgie mit intraperitonealer Mitoxantron-Gabe.

Nur eine Patientin wurde uns bei Zustand nach zweimaliger Laparotomie (erste mit R0-Resektion, zweite mit R2-Resektion) ohne intraperitoneale Mitoxantron-Gabe und ohne adjuvante Chemotherapie mit Re-Re-Rezidiv eines Pseudomyxoma peritonei vorgestellt.

Bei 62,5 % der Patientinnen gelang eine R0-Resektion; bei zwei Patientinnen (25,0%) konnte nur eine R1-Resektion und bei einer Patientin in weit fortgeschrittenen Stadien nur eine R2-Resektion erreicht werden.

Sechs der operierten Patientinnen mit Rezidiv (75%) erhielten eine adjuvante Chemotherapie. Eine 83jährige Patientin erhielt aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes keine intraperitoneale Mitoxantron- Gabe.

| OP-bezogene Parameter für 2. OP | n | % |
|---|---|------|
| OP-Verfahren (n=8) zytoreduktive Chirurgie | 8 | 100 |
| Mitoxantron- Gabe bei 2. OP (n=8) | | |
| - ja | 7 | 87,5 |
| - nein | 1 | 12,5 |
| Resektion bei 2. OP | | |
| - R0 | 5 | 62,5 |
| - R1 | 2 | 25,0 |
| - R2 | 1 | 12,5 |
| Adjuvante Chemotherapie (n=8) | | |
| - ja | 6 | 75,0 |
| - nein | 2 | 25,0 |

Tabelle 12

B.

62,5% der Fälle, die nur eine chirurgische Behandlung mit Mitoxantron erhielten, leben nun schon seit Jahren rezidivfrei und blieben in der Nachsorge ohne Lokalrezidiv. Von anderen drei Frauen 37,5% mit Lokalrezidiv, war eine Erstvorstellung bei uns ohne Mitoxantron- Gabe ohne Fernmetastasierung mit rezidivfreier Überlebenszeit von 10 Monaten. Zwei andere hatten bei Z.n. Mitoxantron- Gabe ein zweites Rezidiv nach 26 und 36 Monaten ohne Fernmetastasierung. Drei von vier (75%) der Patientinnen hatten keine Fernmetastasierung im Staging.

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich betrug die maximale rezidivfreie Überlebenszeit 60 Monate=5Jahren und die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit 28 Monate.

| OP-bezogene Parameter für 2. OP | n | % |
|--|------------|------|
| Lokalrezidiv vorhanden (n=8) | | |
| - ja | 3 | 37,5 |
| - nein | 5 | 62,5 |
| Fernmetastasierung (n=8) | | |
| - ja | 2 | 25,0 |
| - nein | 6 | 75,0 |
| Rezidivfreie Überlebenszeit (Mo.) (n=8) | | |
| mean ± SEM | 28,8 ± 5,6 | |
| Median | 28 | |
| Min - Max | 10 - 60 | |

Tabelle 13

C.

Tabelle 14 ist zu entnehmen, dass die präoperative Körpertemperatur zwischen 36,6°C und 36,9°C lag, postoperativ zwischen 37,3°C und 38,2°C. Die genauere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen prä- und postoperativen Körpertemperatur mit Hilfe des exakten Fischer- Tests resultierte in einem p-Wert von $p=0,001$. Somit entstand kein signifikanter Temperaturunterschied.

Die Verweildauer nach der Operation lag zwischen 10 und 13 Tagen. Postoperative Wundheilungsstörungen entwickelte keine der Patientinnen.

| | |
|--|-------------|
| Temperatur (°C) bei 2. OP | |
| a) präoperativ (n=8) | |
| mean ± SEM | 36,7 ± 0,1 |
| Median | 36,6 |
| Min - Max | 36,6 - 36,9 |
| b) postoperativ (n=8) | |
| mean ± SEM | 37,8 ± 0,1 |
| Median | 37,8 |
| Min - Max | 37,3 - 38,2 |
| p-Wert ¹⁾ : 0,001 | |
| postop. Liegezeit (d) nach 2. OP (n=8) | |
| mean ± SEM | 11,1 ± 0,4 |
| Median | 11 |
| Min - Max | 10 - 13 |
| Wundheilungsstörung nach 2. OP (n=8) | |
| - ja | 0 |
| - nein | 8 |

Tabelle 14

¹⁾ Vergleich zwischen prä- und postoperativem Zeitpunkt (t-Test für unverbundene Stichproben)

III.4 OP-bezogene Parameter für 3. OP**A.**

Drei Patientinnen entwickelten ein Re-Re-Rezidiv mit erneuter zytoreduktiver Operation. Zwei Patientinnen (66,7%) erhielten intraoperativ eine intraperitoneale Mitoxantron- Gabe.

Der chirurgische Resektionsversuch eines III.-Rezidives gelang unterschiedlich, einmal mit R0-Resektion in den zwei anderen Fällen mit R1- und R2-Resektion.

Eine Patientin erhielt, aufgrund eines verschlechterten Allgemeinzustandes, keine intraperitoneale Mitoxantron- Gabe sowie keine adjuvante Chemotherapie. Nach unserer Recherche hatte die Patientin die letzte Staginguntersuchung bei einem niedergelassenen Kollegen im Jahr 2011, 13 Monate nach der dritten Operation.

Auch bei einer anderen 71jährigen Patientin wurde keine adjuvante Chemotherapie nach Mitoxantron und R0-Resektion indiziert. Sie verstarb ca. 1 Monat postoperativ; nicht im Rahmen der Grunderkrankung, sondern an einer Pneumonie mit nachfolgend septischem Schock.

Die nächste Patientin mit drittem Rezidiv und Z. n. R2-Resektion mit Mitoxantron hatte unsere Empfehlung für eine adjuvante Chemotherapie, jedoch waren im Staging Fernmetastasen (Leber- und Milzmetastasierung) zu erkennen.

Bei den Patientinnen, die eine dritte Operation aufgrund eines erneuten Rezidives erhielten, betrug die rezidivfreie Überlebenszeit maximal 13 Monate. Allerdings basiert diese Überlebenszeit auf der Tatsache, dass die letzte erfolgte Information zu den Patientinnen zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit einmal 13 Monate und in einem anderen Fall 6 Monate nach Operation war.

| OP-bezogene Parameter für 3. OP | n | % |
|--|-----------|------|
| OP-Verfahren (n=3) zytoreduktive Chirurgie | 3 | 100 |
| Mitoxantron- Gabe bei 3. OP (n=3) | | |
| - ja | 2 | 66,7 |
| - nein | 1 | 33,3 |
| Resektion bei 3. OP | | |
| - R0 | 1 | 33,3 |
| - R1 | 1 | 33,3 |
| - R2 | 1 | 33,3 |
| Adjuvante Chemotherapie (n=3) | | |
| - ja | 1 | 33,3 |
| - nein | 2 | 66,7 |
| Lokalrezidiv vorhanden (n=3) | | |
| - ja | 0 | 0 |
| - nein | 3 | 100 |
| Fernmetastasierung (n=3) | | |
| - ja | 2 | 66,7 |
| - nein | 1 | 33,3 |
| Rezidivfreie Überlebenszeit (Mo.) (n=3) | | |
| mean ± SEM | 6,3 ± 3,8 | |
| Median | 6 | |
| Min - Max | 0 - 13 | |

Tabelle 15

B.

Die präoperative Temperatur betrug 36,5°C bis 37,0°C, postoperativ lag die Durchschnittstemperatur bei 37,7°C. Die genauere Untersuchung des Zusammenhangs zwischen prä- und postoperativen Körpertemperatur mit Hilfe des exakten Fischer- Tests resultierte in einem p-Wert von $p=0,043$. Somit entsteht kein signifikanter Temperaturunterschied.

Die statistische Untersuchung zeigt, dass sich mit jedem weiteren Rezidiv und der damit verbundenen Operation die postoperative Liegedauer verlängert, welches aber nicht signifikant erscheint. Die etwas verlängerte durchschnittliche postoperative Liegedauer könnte nicht nur abhängig sein von dem doch komplizierten Eingriff sowie der unerwünschten Wirkung der Zytostatika, sondern eher altersabhängig, da unsere Patientinnen zum Zeitpunkt der 3. Operation zwischen 74 und 82 Jahre alt waren.

| OP-bezogene Parameter für 3. OP | n | % |
|--|----------------|-------------|
| Temperatur (°C) bei 3. OP | | |
| a) präoperativ (n=3) | | |
| mean \pm SEM | 36,7 \pm 0,2 | |
| Median | 36,6 | |
| Min - Max | 36,5 - 37,0 | |
| b) postoperativ (n=3) | | |
| mean \pm SEM | | |
| Median | 37,6 \pm 0,3 | |
| Min - Max | 37,7 | |
| p-Wert ¹⁾ : 0,043 | | 37,0 - 38,0 |
| postop. Liegezeit (d) nach 3. OP (n=3) | | |
| mean \pm SEM | 13,3 \pm 1,2 | |
| Median | 14 | |
| Min - Max | 11 - 15 | |
| Wundheilungsstörung nach 3. OP (n=3) | | |
| - ja | 0 | 0 |
| - nein | 3 | 100 |

Tabelle 16

¹⁾ Vergleich zwischen prä- und postoperativem Zeitpunkt
(t-Test für unverbundene Stichproben)

III.5 Korrelation von Alter, Tumorgewicht, Temperatur (prä-/postop.) und postoperativer Liegedauer mit rezidivfreiem Überleben

Korrelation nach Pearson (nur 13 Patientinnen mit 1 OP)

Zwischen den in der nachfolgenden Tabelle aufgelisteten Variablen und dem rezidivfreien Überleben findet sich keine signifikante Korrelation. Mit Ausnahme der postoperativen Temperatur fand sich keine Korrelation der Parameter mit dem rezidivfreien Überleben. Bezüglich der postoperativen Temperatur war das postoperative rezidivfreie Überleben umso niedriger je höher die Temperatur ausfiel.

| Variable bei Patientinnen mit 1. OP | Korrelation mit rezidivfreiem Überleben (Mo.) | | |
|-------------------------------------|---|--------|-----------------------|
| | Korrelationskoeffizient (r) | p-Wert | Interpretation |
| Alter bei 1. OP (Jahre) | 0,061 | 0,844 | keine Korrelation |
| Tumorgewicht (g) bei 1. OP | -0,123 | 0,690 | keine Korrelation |
| Temperatur präop. (°C) bei 1. OP | -0,085 | 0,783 | keine Korrelation |
| Temperatur postop. (°C) bei 1. OP | -0,553 | 0,05 | Korrelation vorhanden |
| postop. Liegedauer (Tage) bei 1. OP | -0,266 | 0,379 | keine Korrelation |
| Menopausenalter (Jahre) bei 1. OP | 0,375 | 0,407 | keine Korrelation |
| Anzahl von SS bei 1. OP | 0,262 | 0,387 | keine Korrelation |
| Anzahl von Lebendgeburten bei 1. OP | 0,078 | 0,799 | keine Korrelation |

Tabelle 17

Korrelation nach Pearson (alle Patientinnen)

Zwischen den in der nachfolgenden Tabelle aufgelisteten Variablen und dem rezidivfreien Überleben findet sich keine signifikante Korrelation mit der Ausnahme der postoperativen Temperatur. Hier wiederum zeigte sich, wie in der obigen Tabelle, eine negative, signifikante Korrelation (sinkendes rezidivfreies Überleben mit steigender postoperativer Temperatur).

| Variable bei Patientinnen mit 1. OP | Korrelation mit rezidivfreiem Überleben (Mo.) | | |
|-------------------------------------|---|--------|-----------------------|
| | Korrelationskoeffizient (r) | p-Wert | Interpretation |
| Alter bei OP (Jahre) | -0,150 | 0,516 | keine Korrelation |
| Tumorgewicht (g) | -0,167 | 0,471 | keine Korrelation |
| Temperatur präop. (°C) | -0,087 | 0,707 | keine Korrelation |
| Temperatur postop. (°C) | -0,463 | 0,035 | Korrelation vorhanden |
| postop. Liegedauer (Tage) | -0,276 | 0,227 | keine Korrelation |
| Menopausenalter (Jahre) | -0,008 | 0,978 | keine Korrelation |
| Anzahl von SS | 0,063 | 0,787 | keine Korrelation |
| Anzahl von Lebendgeburten | -0,011 | 0,961 | keine Korrelation |

Tabelle 17

III.6 Analyse des rezidivfreien Überlebens in Abhängigkeit von ausgewählten Variablen

Es werden die entsprechenden Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben jeweils getrennt betrachtet für die Patientinnen mit einem einzigen Eingriff (n=13).

| Auswertung nur für Patientinnen mit einem einzigen Eingriff (n=13) | Statistik für rezidivfreies Überleben | | | | | p-Wert |
|--|---------------------------------------|--|----------------|---------------|-----------------|----------------------|
| | n | mean ± SEM | Med | Min | Max | |
| Novantron-Therapie - ja - nein | 12 1 | 41,7 ± 8,4 148 | 35 - | 2 - | 107 - | 0,005 ¹⁾ |
| Kontrazeption/Hormontherapie - ja - nein | 1 11 | 32 51,1 ± 13,3 | - 36 | - 2 | - 148 | 0,687 ¹⁾ |
| Nikotin - ja - nein | 2 11 | 41,5 ± 5,5 51,4 ± 13,3 | 41,5 34 | 36 2 | 47 148 | 0,767 ¹⁾ |
| Alkohol - ja - nein | - 13 | - 49,8 ± 11,3 | - 36 | - 2 | - 148 | nicht durchführbar |
| Resektion - R0 - R1 - R2 | 13 0 0 | 49,8 ± 11,3 - - | 36 - - | 2 - - | 148 - - | nicht durchführbar |
| Tumorlokalisation - Ovar - Appendix - Ovar+Appendix | 4 5 4 | 31,8 ± 7,8 63,8 ± 27,3 50,5 ± 12,4 | 35 32 45 | 10 2 28 | 47 148 84 | 0,5415 ²⁾ |
| Allergie vorhanden - ja - nein | 3 10 | 86,7 ± 34,7 38,8 ± 9,0 | 84 35 | 28 2 | 148 107 | 0,071 ¹⁾ |
| adjuvante Chemotherapie - ja, durchgeführt - nein | 5 8 | 42,6 ± 16,7 54,3 ± 15,7 | 32 41,5 | 10 2 | 107 148 | 0,632 ¹⁾ |
| Lokalrezidiv aufgetreten - ja - nein | 0 13 | - 49,8 ± 11,3 | - 36 | - 2 | - 148 | nicht durchführbar |
| Fernmetastasierung aufgetreten - ja - nein | 1 12 | 30 51,5 ± 12,1 | - 36 | - 2 | - 148 | 0,632 ¹⁾ |
| Patientin verstorben - ja - nein | 3 10 | 38,7 ± 24,1 53,2 ± 13,3 | 30 36 | 2 10 | 84 148 | 0,609 ¹⁾ |

Tabelle 18

¹⁾ t-Test für unverbundene Stichproben²⁾ Oneway-Anova

Es werden die entsprechenden Einflussfaktoren auf das rezidivfreie Überleben jeweils getrennt sowie für alle Patientinnen mit 1-3 Operationen ($n=13+8=21$) betrachtet.

| Auswertung nur für Patientinnen mit 1-3 OP (n=21) | Statistik für rezidivfreies Überleben | | | | | p-Wert |
|---|---------------------------------------|-------------|------|-----|-----|----------------------|
| | n | mean ± SEM | Med | Min | Max | |
| Mitoxantron-Therapie | | | | | | 0,05 ¹⁾ |
| - ja | 17 | 39,2 ± 6,9 | 32 | 2 | 107 | |
| - nein | 4 | 77,8 ± 25,7 | 68,5 | 26 | 148 | |
| Kontrazeption/Hormontherapie | | | | | | 0,618 ¹⁾ |
| - ja | 3 | 36,7 ± 8,9 | 32 | 24 | 54 | |
| - nein | 18 | 48,2 ± 9,0 | 35 | 2 | 148 | |
| Nikotin | | | | | | 0,839 ¹⁾ |
| - ja | 2 | 41,5 ± 5,5 | 41,5 | 36 | 47 | |
| - nein | 19 | 47,1 ± 8,6 | 32 | 2 | 148 | |
| Alkohol | | | | | | 0,532 ¹⁾ |
| - ja | 1 | 24 | - | - | - | |
| - nein | 20 | 47,7 ± 8,1 | 35 | 2 | 148 | |
| Resektion | | | | | | 0,532 ¹⁾ |
| - R0 | 20 | 47,7 ± 8,1 | 35 | 2 | 148 | |
| - R1 | - | - | - | - | - | |
| - R2 | 1 | 24 | - | - | - | |
| Tumorlokalisation | | | | | | 0,6173 ²⁾ |
| - Ovar | 8 | 40,6 ± 9,7 | 35 | 10 | 84 | |
| - Appendix | 7 | 57,9 ± 19,6 | 32 | 2 | 148 | |
| - Ovar+Appendix | 6 | 41,3 ± 9,8 | 32 | 18 | 84 | |
| Allergie vorhanden | | | | | | 0,093 ¹⁾ |
| - ja | 7 | 65,1 ± 16,9 | 60 | 24 | 148 | |
| - nein | 14 | 37,3 ± 7,4 | 33 | 2 | 107 | |
| adjuvante Chemotherapie | | | | | | 0,657 ¹⁾ |
| - ja, durchgeführt | 10 | 42,8 ± 9,4 | 30 | 10 | 107 | |
| - nein | 11 | 50,0 ± 12,6 | 36 | 2 | 148 | |
| Lokalrezidiv aufgetreten | | | | | | 0,860 ¹⁾ |
| - ja | 6 | 48,8 ± 11,6 | 44 | 18 | 84 | |
| - nein | 15 | 45,7 ± 10,1 | 34 | 2 | 148 | |
| Fernmetastasierung aufgetreten | | | | | | 0,431 ¹⁾ |
| - ja | 2 | 27,0 ± 3,0 | 27 | 24 | 30 | |
| - nein | 19 | 48,6 ± 8,5 | 36 | 2 | 148 | |
| Patientin verstorben | | | | | | 0,367 ¹⁾ |
| - ja | 5 | 33,6 ± 13,6 | 28 | 2 | 84 | |
| - nein | 16 | 50,6 ± 9,3 | 36 | 10 | 148 | |

Tabelle 19

¹⁾ t-Test für unverbundene Stichproben

²⁾ Oneway-Anova

III.7.1 Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben

Durchschnittlich überlebten die Patienten nach der 1. OP $63,2 \pm 12,7$ Monate (Median 44,4 Mo., Minimum 2,1 Mo., Maximum 256,2 Mo.).

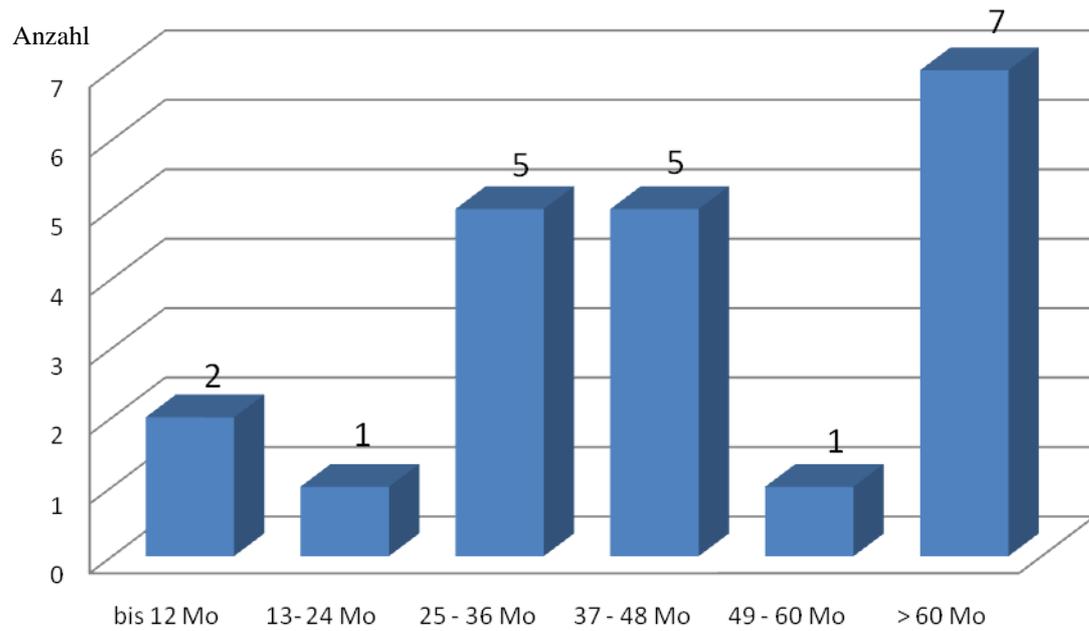


Abbildung 1: Anzahl von rezidivfrei überlebenden Patientinnen (geordnet in 12-Monatsintervallen)

III.7.2 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit von der intraperitonealen Mitoxantron-Therapie

Insgesamt sind 21 Fälle bezüglich rezidivfreien Überlebens und intraperitonealer Mitoxantron-Gabe auswertbar.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug:

- ohne Mitoxantron (n=4): es kann keine Zeitangabe gemacht werden, da alle Patienten während der Beobachtungszeit überlebten. Es bedarf aber Verstorbener, um eine Kaplan-Meier-Testung durchführen zu können, weshalb nur die normale durchschnittliche Überlebenszeit der vier Überlebenden nach 1. OP angegeben werden kann. Diese liegt bei $39,2 \pm 28,4$ Mo. (Median 32 Mo., Min. 2 Mo., Max. 107 Mo.)

- mit Mitoxantron (n=17): $77,5 \pm 10,38$ Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 57,13 – 97,8 Mo.)

Es bestand kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Testwert = 1,43; $p = 0,2326$).

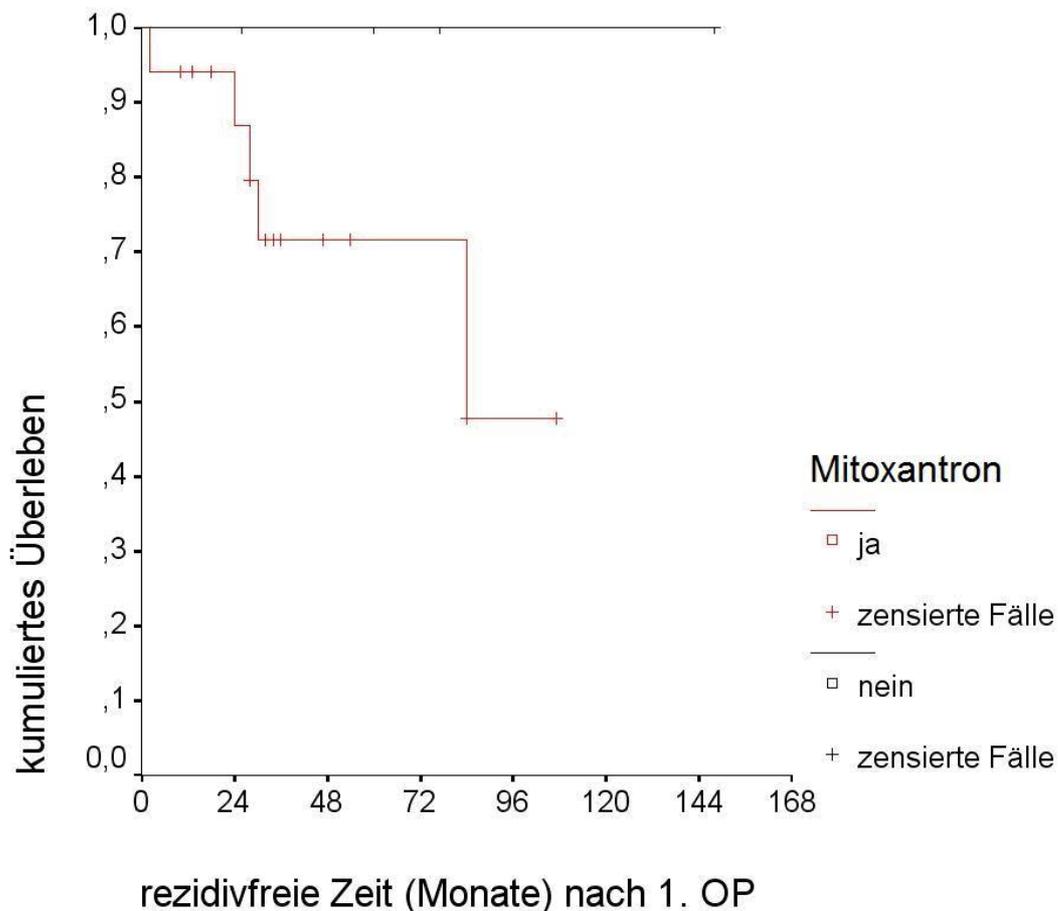


Abbildung 7: Kumulierte Überlebensrate in Abhängigkeit einer Mitoxantrontherapie über den Beobachtungszeitraum von bis zu 168 Monaten rezidivfreiem Überlebens nach 1. Eingriff

III.7.3 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit von Resektionsstatus

Insgesamt sind 21 Fälle bezüglich rezidivfreiem Überleben und Resektions-Status (es gab nur R0- oder R2-Resektionen bei 1. Eingriff) auswertbar.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug

- R0-Resektion (n=20): $111,9 \pm 15,5$ Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 81,6 - 142,3 Mo.)
- R2-Resektion (n=1): 24 ± 0 Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 24- 24 Mo.)

Es bestand ein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Testwert=7,93; $p=0,0049$).

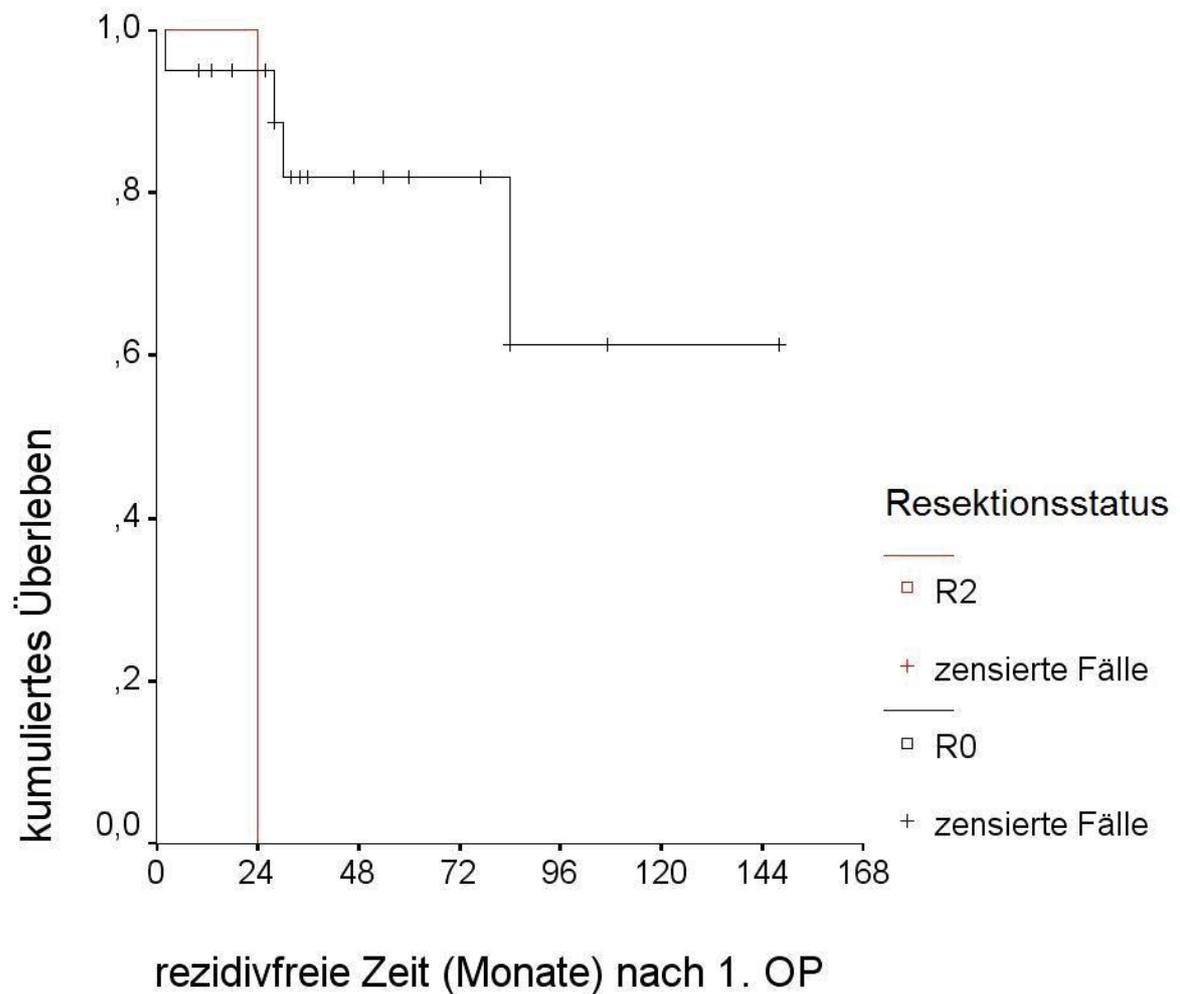


Abbildung 8: Kumulierte Überlebensrate in Abhängigkeit der Tumorresektion (R0 oder R2 beim 1. chirurgischen Eingriff) im Beobachtungszeitraum von bis zu 168 Monaten rezidivfreien Überlebens

III.7.4 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit von einer adjuvanter Chemotherapie

Insgesamt sind 21 Fälle bezüglich rezidivfreiem Überleben und Chemotherapie auswertbar.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug

- mit adjuvanter Chemotherapie (n=10): $87,7 \pm 11,9$ Mo.
(95%-Konfidenz-Intervall: 64,33 – 111,16 Mo.)

- ohne Chemotherapie (n=11): $104,3 \pm 19,8$ Mo.
(95%-Konfidenz-Intervall: 65,5 – 143,19 Mo.)

Es bestand kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Testwert=0,01; $p=0,9213$).

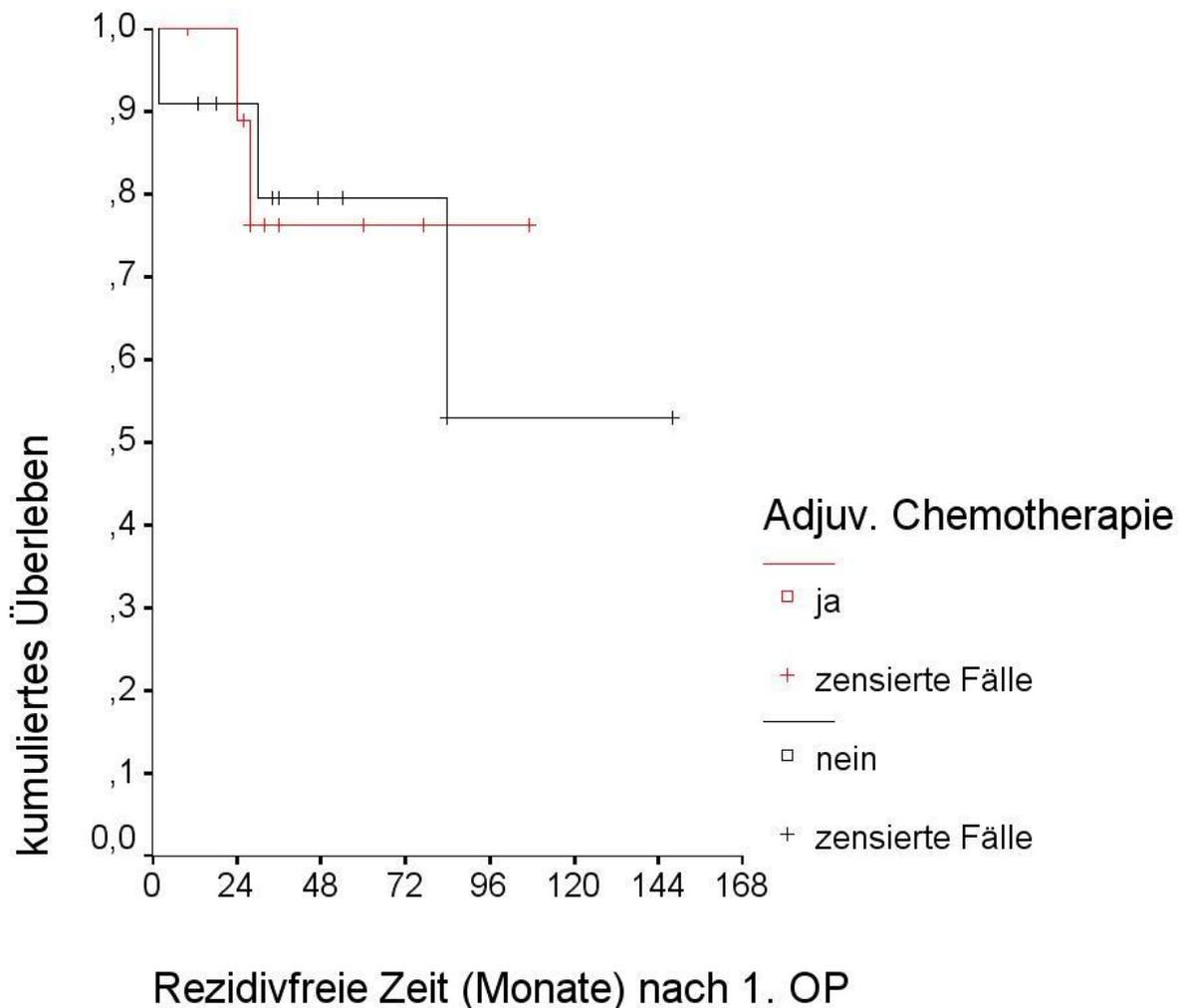


Abbildung 9: Kumulierte Überlebensrate in Abhängigkeit einer adjuvanten Chemotherapie bei 1. Eingriff im Beobachtungszeitraum von bis zu 168 Monaten rezidivfreien Überlebens

III.7.5 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit eines Lokalrezidivs

Insgesamt sind 21 Fälle bezüglich rezidivfreiem Überleben und Lokalrezidiv auswertbar.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug

- bei Lokalrezidiv (n=6): $70,0 \pm 12,1$ Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 46,2-93,76 Mo.)
- ohne Lokalrezidiv (n=15): $102,1 \pm 18,4$ Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 66,11-138,09 Mo.)

Es bestand kein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Testwert=0,11; $p=0,7400$).

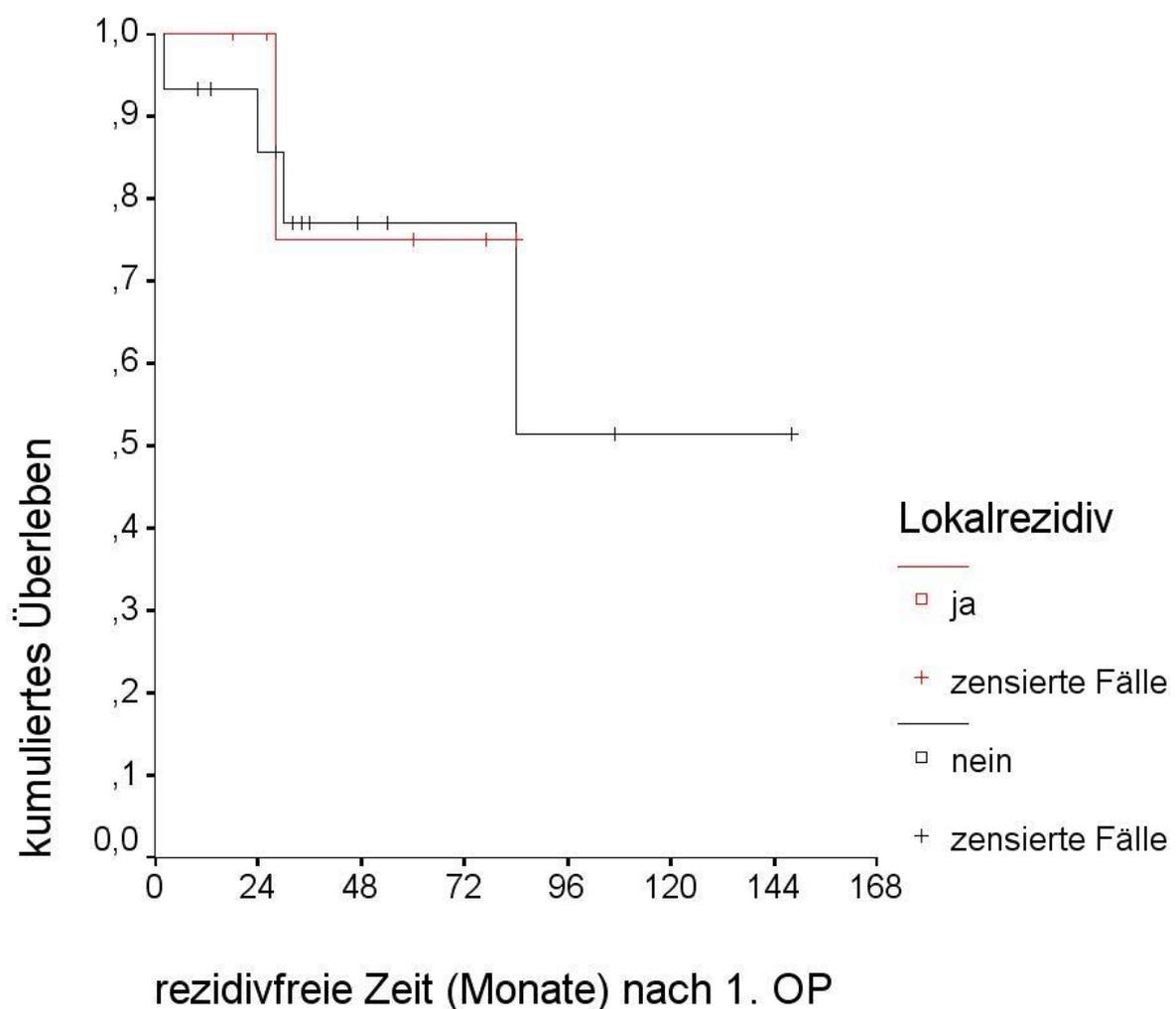


Abbildung 10: Kumulierte Überlebensrate in Abhängigkeit eines Lokalrezidivs (nach 1. Eingriff) im Beobachtungszeitraum von bis zu 168 Monaten rezidivfreien Überlebens.

III.7.6 Überlebensanalyse (Kaplan-Meier-Test und -Graphik) in Abhängigkeit einer Fernmetastasierung

Insgesamt sind 21 Fälle bezüglich rezidivfreiem Überleben und Fernmetastasierung auswertbar.

Das mittlere rezidivfreie Überleben betrug

- bei Fernmetastasierung (n=2): 27,0 ± 3,0 Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 21,12-32,88 Mo.)
- ohne Fernmetastasierung (n=19): 118,1 ± 15,3 Mo. (95%-Konfidenz-Intervall: 88,1-148,1 Mo.)

Es bestand ein signifikanter Unterschied (Log-Rank-Testwert=8,36; p=0,0038).

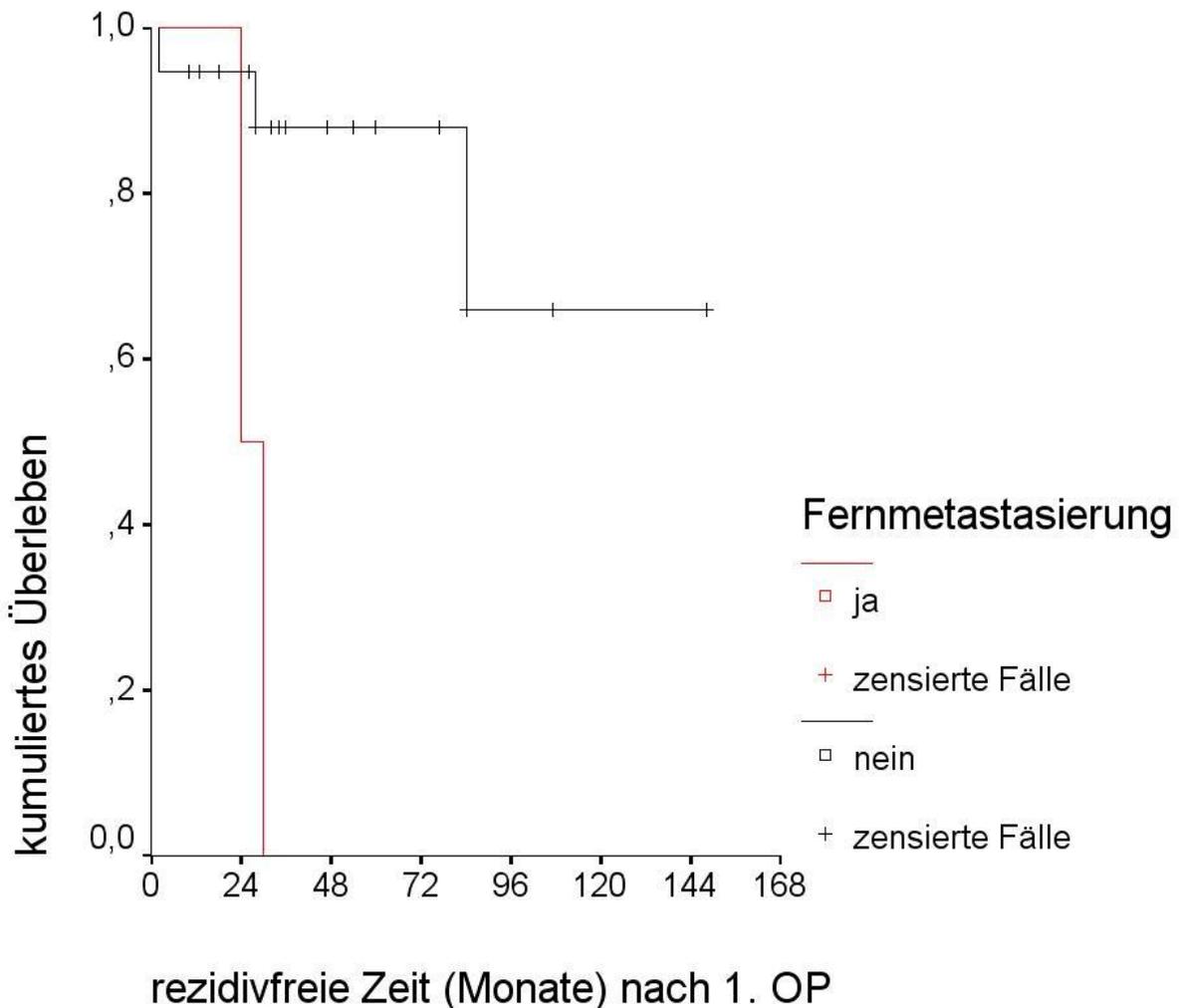


Abbildung 11: Kumulierte Überlebensrate in Abhängigkeit einer Fernmetastasierung nach dem 1. Eingriff im Beobachtungszeitraum von bis zu 168 Monaten rezidivfreien Überlebens

IV. Diskussion

Die bisher uneinheitliche Terminologie des Pseudomyxoma peritonei, das seltene Auftreten und die unterschiedliche Tumorbilologie der Erkrankung machen es schwierig, eine einheitliche Therapiestrategie zu definieren. Das multimodale Therapiekonzept ist beim Pseudomyxoma peritonei zu favorisieren. Eine Kombination von optimaler chirurgischer Zytoreduktion und intraperitonealer Chemotherapie ist erfolgversprechend.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Frage „Ist beim Pseudomyxoma peritonei eine regionale Therapie in Form einer intraperitonealen Chemotherapie mit Mitoxantron nach chirurgischer Zytoreduktion sinnvoll?“ zu beantworten.

Pharmakokinetische Untersuchungen weisen darauf hin, dass Mitoxantron bei intraperitonealer Applikation längere Zeit in der Peritonealhöhle gebunden bleibt und nur langsam systemisch freigesetzt wird bei zusätzlich geringer lokaler Toxizität (Hilfrich et. al., 1990).

Im Mittelpunkt des Interesses steht die Überlebensanalyse in Abhängigkeit von verschiedenen Faktoren.

Die **Altersverteilung** zeigt keine Signifikanz. Das Pseudomyxoma peritonei kann in jedem Lebensalter auftreten. Dies zeigen sowohl die von uns gewonnenen Daten (32-82 Jahre), als auch die in der Literatur gefundenen Angaben. Wobei wir jedoch feststellen mussten, dass eine deutliche Akzentuierung bei dem 5.-7. Lebensjahrzehnt liegt. Dieses Ergebnis wird unterstützt von Jähne und Bomberg sowie Rodt, die in einer Arbeit ebenfalls keinen Einfluss des Alters sahen. Sie beschreiben die Altersverteilung im Bereich von 28-77 Jahre.

Elias et. al zeigte in seiner 2013 vorgelegten Studie mit 33 jungen Frauen (Lebensalter < 41 Jahren) mit Pseudomyxoma peritonei und durchgeführter vollständiger zytoreduktiver Operation sowie hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC), dass eine Eierstockerhaltung bei 43% (n=6) der jungen Frauen mit starkem Schwangerschaftswunsch möglich war. Voraussetzungen für die Belasung der Ovarien waren das Vorliegen günstiger histologischer und makroskopischer Parameter (z. B. gut differenziertes bösartiges Gewebe „low-grade“, Invasion der Ovarien ($p < 0,05$) sowie Ausmaß der Peritonealkarzinose ($p < 0,01$)). Nach einem medianen Follow-up von 54 Monaten hat keine der 6 Frauen mit den erhaltenen Ovarien ein Rezidiv des Eierstockkrebses oder Peritonealkarzinose entwickelt.

Weitere untersuchte Faktoren, wie **Menopausenalter, Gravidität und Parität** sind ohne signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben bei Pseudomyxoma peritonei. All diese Einflussfaktoren sind allesamt in der Literatur bisher nicht diskutiert.

Nikotin-/Alkoholkonsum, unabhängig von Häufigkeit und Menge, ist ein nicht signifikanter Einflussfaktor in der multivariaten Analyse, die Einfluss auf das rezidivfreie Überleben haben. Es gibt bisher keine Angaben in der Literatur bezüglich des Einflusses dieses Risikofaktors auf das rezidivfreie Überleben.

Die univariate, statistische Auswertung der **Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme** ergab einen nicht signifikanten Wert und ist somit als nicht beeinflussend anzusehen. Es gibt bisher ebenfalls keine Studie, die diese Risikofaktoren untersucht hat.

Eine entscheidende Rolle bei der Therapiefindung spielen präoperative Untersuchungen wie Sonographie und Computertomographie des Abdomens sowie Bestimmung der Tumormarker (CA-125, CA-19-9, CA-724 und CA-154) wie auch in der Arbeit von Li Y et. al., 2013, beschrieben.

Koh et. al., 2013 beschreibt, dass das CA 19-9 ein unabhängiger prognostischer Indikator für Pseudomyxoma peritonei nach zytoreduktiver Therapie und perioperativer intraperitonealer Chemotherapie sein kann.

Bei Patientinnen mit CA 19-9-Werten größer 1.000 U/ml lag die 5 -Jahres-Überlebensrate bei 23% im Gegensatz zu 90 % bei Patienten mit CA 19-9-Werten kleiner 100 U/ml ($p < 0,001$).

Besonders für die Therapieentscheidung und Prognosebeurteilung ist es wichtig, die histopathologische Diagnose weiter einzugrenzen und zu präzisieren (Lemahieu et. al.; Feigenberg et. al., 2013).

Im Rahmen dieser Arbeit wurde **erstens** die **Tumorentität** in drei Gruppen unterteilt: 28,7% disseminierte peritoneale Adenomucinosi (DPAM) bei benigner Neoplasie, 52,3% peritoneale muzinöse Carcinomatosis (PMCA). Nur in 19 % der Fälle war eine Zuordnung zu einer der beiden Kategorien nicht eindeutig möglich. **Und zweitens** wurde die **Tumorlokalisation unterteilt** in Ovar-, Appendix- und Ovar+Appendix- Gruppen. Die Auswertung zeigt, dass in der Gruppe mit benigner Neoplasie, besonders von einer Appendixneoplasie ausgehend, Patientinnen das maximal rezidivfreie Überleben von 148 Monaten erreichten. In der PMCA – Gruppe, besonders von Ovar+Appendix ausgehend, liegt das rezidivfreie Überleben bei 84 Monaten.

Ronnett, Sugarbaker und Zahn 1995 zeigen, dass die 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten mit DPAM 84%, bei Patienten mit PMCA und intermediären Merkmalen 37,6 % und bei PMCA-Patienten nur 6,7 % betrug.

Auch Sorensen et. al., 2012 schreibt, dass der wichtigste prognostische Faktor die histopathologische Differenzierung der Malignome ist. Low-grade-Tumoren ($p = 0,001$) und weibliches Geschlecht ($p = 0,045$) weisen ein verbessertes Gesamtüberleben auf.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen **Resektionsstatus** und dem rezidivfreien Überleben ist in der univariaten Analyse gut erkennbar. In unserer Klinik, wie auch in der vorhandenen Literatur, wurden an erster Stelle eine maximale zytoreduktive Therapie und abhängig davon eine weiterführende, intraperitoneale Chemotherapie durchgeführt.

Radikale Debulking-Operationen werden von zahlreichen Autoren als erfolgreich beurteilt und können ein rezidivfreies Langzeitüberleben ermöglichen (Mann et. al., 1990; Smith et.al., 1992; Witkamp et al., 2001, Bristow, 2002). Zum gleichen Ergebnis kamen wir in unserer Analyse. Bei R0-Resektion betrug das maximale rezidivfreie Überleben 177,56 Monaten, bei der R2-Resektion nur 25,23 Monaten.

Somit ist ein signifikanter Einfluss des Ausmaßes der Zytoreduktion in der univariaten und multivariaten Analyse erkennbar.

Auch Bristow im Jahre 2002 zeigte, dass beim primären Ovarialkarzinom die komplette makroskopische Zytoreduktion der wichtigste Prognosefaktor ist (multivariate Analyse von 6885 Patientinnen). Gleichmaßen wurde durch Bristow die Indikation zum sekundären Tumordebulking auch beim Pseudomyxoma peritonei reevaluiert.

In der Arbeit von Elias et al. aus dem Jahr 2010 wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse 301 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei zwischen 1993 und 2007 mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer Chemotherapie evaluiert. Bei 85 % der Patienten wurde eine HIPEC durchgeführt, 15 % der Patienten erhielten eine EPIC. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 88 Monaten betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 73%. Insbesondere bei Patienten mit kompletter Zytoreduktion konnte in der Multivariatanalyse das Ausmaß der peritonealen Aussaat als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert werden.

Yan et al. hat im Jahr 2007 in seiner systematischen Übersicht 10 Studien (Pseudomyxoma peritonei, colorectal peritoneal carcinomatosis, peritoneal mesothelioma and peritoneal neoplasms of other origins) zur zytoreduktiven Chirurgie und perioperativen intraperitonealen Chemotherapie mit insgesamt 863 eingeschlossenen Patienten aufgearbeitet. Das mediane Gesamtüberleben variierte zwischen 51 und 156 Monaten, die 1-, 2-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 80–100 %, 76–96 %, 59–96 % sowie 52–96 %.

Im Jahr 2004 haben Glehen et. al die Daten von 506 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei aus 208 Institutionen weltweit analysiert. Bei den Patienten, bei denen eine makroskopisch komplette Tumorresektion erreicht werden konnte, betrug die mediane Überlebenszeit 32,4 Monate. Dem gegenüber überlebten Patienten mit einer inkompletten Zytoreduktion durchschnittlich nur 8,4 Monate.

Werner stellte 1991 die individuelle Erfahrung des Operateurs und der Institution als eine wesentliche Voraussetzung dar, so dass beim intraoperativen Zufallbefund eines Pseudomyxoma peritonei und nicht ausreichender Behandlungserfahrung mit dieser Entität das Abdomen ohne weitere Maßnahmen verschlossen und die Verlegung in eine auf diese Erkrankung spezialisierte Klinik erfolgen sollte. Die gleiche Meinung haben auch Elias und Oullet in ihren Arbeiten vertreten.

In der Studie von Miner et al., 2005 wurden 97 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei operiert, durchschnittlich erfolgten $2,2 \pm 0,1$ Operationen. Obwohl in 55 % eine komplette Zytoreduktion erreicht wurde, trat die Krankheit in 91% erneut auf. Das durchschnittliche krankheitsfreie Intervall nach einer kompletten Zytoreduktion betrug 24 Monate. Das durchschnittliche Gesamtüberleben von 9,8 Jahren war unabhängig vom histologischen Subtyp und der kompletten Zytoreduktion. Die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 21 %. In 90 % der Fälle lagen low grade Merkmale vor.

Die radikale Zytoreduktion verbunden mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie wird von Rodt et. al., 2013 besonders bei Patienten mit Pseudomyxoma peritonei, kolorektalem Karzinom, malignem Mesotheliom und Appendixkarzinom empfohlen. Er beschreibt, dass das mediane Überleben für Patienten mit Pseudomyxoma peritonei nach maximaler Zytoreduktion und HIPEC bei 26,9 Monate (n=11; 95%-Konfidenz-Intervall min. 25,7 Monate, max. 28,1 Monate) liegt.

Kitai et. al., 2013 aus Japan ist nach der Therapieanalyse von 138 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei überzeugt, dass nur eine makroskopisch komplette Tumorfreiheit mit HIPEC das mediane 5-Jahres-Gesamtüberleben erhöhen kann.

Järvinen et. al., 2013 sah in seiner Projektstudie, dass die Standardtherapie bei Pseudomyxoma peritonei, ausgehend von einer muzinproduzierenden Appendixneoplasie, eine radikale Zytoreduktion mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie ist.

In dieser Arbeit beschreiben wir die Auswirkungen der weiterführenden **intraperitonealen Chemotherapie** auf das rezidivfreie Überleben. Witkamp et al. 2001 schreibt, dass bei der intraperitonealen Chemotherapie aufgrund der vergleichsweise kurzen Expositionszeit ausschließlich zellzyklusunabhängige Zytostatika mit einem hohen Molekulargewicht, Wasserlöslichkeit und rascher systemischer Elimination eingesetzt werden müssen. Aus diesem Grund wurde Mitomycin C, Cisplatin oder eine Kombination dieser beiden Präparate eingesetzt (Elias und Oullet 2001). Wir haben uns aufgrund der geringen transperitonealen Resorption sowie der niedrigen systemischen Nebenwirkungsrate und der bis auf die Fibrose akzeptablen lokalen Toxizität für den Einsatz von Mitoxantron über 72 Stunden entschieden.

In der vorliegenden Auswertung ergab sich für i.p Mitoxantron-Gabe ein nicht signifikanter p-Wert (Log-Rank-Testwert=1,43; p=0,2326). Es konnte allerdings ein Trend zur verbesserten Überlebensrate nach intraperitonealer Chemotherapie und eine signifikante Risikoreduktion für ein Tumorrezidiv bei kompletter Schleimentfernung beobachtet werden.

Die ausführliche Analyse der i.p Mitoxantron-Gaben ergab bei 17 Patienten (81%) nach der ersten Operation ein maximales rezidivfreies Überleben von $77,5 \pm 10,38$ Monaten (95%-Konfidenz-Intervall: 57,13-97,8 Monate).

Sechs Patientinnen entwickelten ein Rezidiv, so dass die rezidivfreie Überlebenszeit hier 84 Monate betrug. Leider bekamen drei Patientinnen ein Re-Rezidiv nach durchschnittlich weiteren 36 Monaten.

Zwischen 1994 und 2009 wurden 93 Patienten am norwegischen Radium Hospital mit kompletter Zytoreduktion und intraperitonealer Chemotherapie behandelt (Sorensen et al., 2012). 48 Patienten erhielten eine intraperitoneale Chemotherapie (EPIC) mit Mitomycin C (MMC) und 5-Fluoruracil. Bei 45 Patienten wurde eine hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) mit Mitomycin C durchgeführt.

Ein Rezidiv wurde bei 38 Patienten diagnostiziert, 25 Patienten sind während der Follow-up-Phase verstorben. Die 10-Jahres-Überlebensrate (OS) betrug 69% und

das 10-Jahre-krankheitsfreie Überleben (DFS) lag bei 47%. Eine höhere Überlebensrate fand sich beim Vorliegen einer Low-grade-malignen Histologie ($p = 0,001$) und dem Vorliegen des weiblichen Geschlechts ($p = 0,045$). Somit wurden eine fast gleiche 10-Jahres-Überlebensrate und eine 10-Jahres-krankheitsfreie Überlebensrate zwischen Patienten mit EPIC-Behandlung und Patienten mit HIPEC-Behandlung beobachtet.

Aufgrund der nachgewiesenen Effekte in der Literatur von Wärme auf die Wirksamkeit von Zytostatika wurde die Chemotherapie stets hypertherm von mehreren Autoren durchgeführt. Paul Sugarbaker vom Washington Cancer Institut beschrieb bereits 1999 den signifikanten Einfluss der zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit einer hyperthermen intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie in seiner Arbeit an 385 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei, so dass bei Einsatz dieses Verfahrens noch 86% aller Patienten 5 Jahre nach der Behandlung lebten.

Diese Daten konnten von der Arbeitsgruppe von Witkamp aus Amsterdam 2001 und 2004 von der Arbeitsgruppe von Marcello Deraco aus Mailand bestätigt werden.

Ein Benefit der Therapie mit Zytoreduktion und HIPEC bei Pseudomyxoma peritonei stellte auch Kuijpers et.al., 2013 fest. In seiner Publikation (Analyse von 660 Patienten, 69% mit kolorektalem Karzinom und 31% mit Pseudomyxoma peritonei) betrug das mittlere progressionsfreie Überleben für Patienten mit Pseudomyxoma peritonei 53 Monate (95%-Konfidenz-Intervall min. 40 Monate, max. 66 Monate) und das mittlere Gesamtüberleben 130 Monate (95%-Konfidenz-Intervall min. 98 Monate, max. 162 Monate).

Guner et al. zeigte im Jahr 2005, dass die 5-Jahres-Überlebensraten bei Pseudomyxoma peritonei zwischen 50 und 96 % schwanken und von der Patientenselektion, dem Ausmaß der Zytoreduktion und ggf. deren Wiederholung sowie der Durchführung additiver Therapie abhängig sind.

Virzì et. al., 2012, beschreibt in seiner Publikation, dass die mittlere Dauer des chirurgischen Eingriffs bei optimaler Zytoreduktion und durchgeführter HIPEC 9 Stunden und 30 Minuten (minimale OP-Dauer 5 Stunden, maximale Dauer 13 Stunden) betrug. Eine höhere Morbidität trat bei 30% der Patienten auf. Die Mortalität betrug 11%. Das mittlere Follow-up betrug 27 Monate und die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 66%.

Die Aussage von Miner et al. im Jahre 2005, dass eine generelle Heilung der Erkrankung eines Pseudomyxoma peritonei möglich ist, bleibt derzeit kontrovers. Günstige Ergebnisse konnte Armstrong et al. 2006 in einer kürzlich publizierten prospektiv randomisierten Studie zum Pseudomyxoma peritonei, die einen Überlebensvorteil für Patientinnen mit intraperitonealer Behandlung (Cisplatin und Paclitaxel) gegenüber Patientinnen mit alleiniger intravenöser Therapie zeigte, nachweisen.

Eine weitere Studie wurde vom Instituto Nazionale de Tumori in Mailand von Deraco et al., 2006 publiziert. In der Gruppe von 49 Patienten mit Behandlungskonzept aus einer zytoreduktiven Chirurgie gefolgt von einer hyperthermen intra-

peritonealen Chemotherapie mit Platinderivaten, betrug die 5-Jahres-Überlebensrate im Falle einer kompletten makroskopischen Zytoreduktion 70%.

Diese Arbeit hat gezeigt, dass durch eine ausgiebige zytoreduktive Chirurgie, die eine makroskopische Tumorfreiheit anstrebt, in Kombination mit einer **intraperitonealen Chemotherapie** es gelungen ist, deutlich bessere Überlebensraten zu erreichen als durch alleiniges Tumordebulking und **systemische Chemotherapie**. Das rezidivfreie Überleben bei Patientinnen mit alleinigem Tumordebulking und anschließender systemischer Chemotherapie betrug weniger als 3 Jahre und ist somit in unserer Arbeit als nicht signifikant anzusehen.

Dieser Faktor wurde bereits mehrfach kontrovers in anderen Studien beschrieben und wurde in die multivariate Analyse einbezogen.

Yan und Brun et.al, 2007 zeigten, dass in der Kontrollgruppe mit systemischer Chemotherapie bei Pseudomyxoma peritonei das krankheitsfreie 5-Jahres Überleben bei 68,5% lag.

Die Analyse von Gough ergab, dass bei 56 Pseudomyxompatienten (4%), bei denen ausschließlich eine Karzinomerkrankung zu Grunde lag oder der Tumor nicht klassifiziert werden konnte, 5- und 10- Jahresüberlebensraten von 53 und 32% erzielt wurden. Als postoperative adjuvante Therapien wurden bei 13 % der Patienten eine intraperitoneale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil oder Cyclophosphamid und bei 27 % eine systemische Chemotherapie mit 5-FU, Cyclophosphamid, L-Phenylalanin-Mustard oder Doxorubicin eingesetzt. Ein objektives Ansprechen einer systemischen Chemotherapie lässt sich nach chirurgischem Tumordebulking und wegen des hohen Differenzierungsgrads der muzinösen Tumore beim Pseudomyxom schlecht beurteilen. Die Ergebnisse sprechen nicht für eine hohe Effizienz der systemischen Chemotherapie bezüglich des Überlebens.

Ronnett et al., 1995; Cho et al., 1999 und Totkas et al., 2000 beschrieben auch die intravenöse Chemotherapie mit Semustin, 5-Fluorouracil, Vincristin und Streptomycin; diese erwiesen sich bei Tumorprogression als nicht sehr effektiv. Lediglich einer von 4 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei zeigte ein partielles Ansprechen des Tumors.

Mann et al., 2000 stellten fest, dass eine systemische Chemotherapie mit Cisplatin (50-100 mg/m²) und Cyclophosphamid (1000 mg/m²) beim Pseudomyxoma peritonei ovariellen Ursprungs nicht überzeugte. Bei 6 Patienten persistierte bzw. progressierte die Erkrankung. In keinem Fall konnte ein partielles Ansprechen dokumentiert werden. Bis auf eine Patientin wiesen alle Patientinnen maligne Tumoren auf. Die Patientin mit einem ovariellen muzinösem Zystadenom wurde bereits bei der Erstdiagnose kurativ reseziert und erhielt adjuvant postoperativ 8 Zyklen Cisplatin und ist bisher seit 6 Jahren rezidivfrei. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei 9 Patienten nach aggressivem chirurgischen Vorgehen und postoperativer systemischer Chemotherapie 55 %.

Faris et. al., 2013, sieht zudem ein Benefit in der Gabe einer systemischen Chemotherapie als Standardtherapie für Patienten bei PMP mit High-grade-Tumor und Peritonealkarzinose. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Buell-Gutbrod und Gwin 2013.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen **Fernmetastasierung** und dem rezidivfreien Überleben in der univariaten Analyse ist gut erkennbar. Bei Patientinnen mit Fernmetastasierung betrug das rezidivfreie Überleben $27,0 \pm 3,0$ Monate. Patientinnen ohne Fernmetastasen überlebten durchschnittlich $118,1 \pm 15,3$ Monate. Nach der Mitoxantron-Therapie bekamen nur 2 Frauen eine Fernmetastasierung. Eine Patientin bekam nach R2-Resektion bei muzinösen Adenokarzinom des Ovars und Pseudomyxoma peritonei nach ca. 1,8 Monaten eine Lungenmetastasierung und starb 2 Monaten später. Eine andere, 83jährige Patientin entwickelte einen sehr belastenden Aszites 30 Monaten nach der R0-Resektion bei Appendixkarzinom und Pseudomyxoma peritonei und starb am Tumorleiden.

Unser Patientenkollektiv zeigte keine postoperative **Wundheilungsstörung**. Es lag eine relativ kurze Liegedauer von median 11 Tagen vor.

Rodt et. al., 2013 publiziert, dass bei 35 Patienten (21 Männer, 14 Frauen) mit Pseudomyxoma peritonei, kolorektalen Karzinom und malignen Mesotheliom nach zytoreduktiver Chirurgie mit HIPEC eine nullprozentige Mortalität nach 30 Tagen registriert wurde. Nur 3 Patienten (9,4%) hatten postoperative Komplikationen.

Sugarbaker und Jablonski 1995 beschreiben in ihrer Arbeit eine Anastomoseninsuffizienzrate nach intraperitonealer, frühpostoperativer Chemotherapie mit 5-FU (15 mg/kg, 1.-5. Postoperativer Tag) und Mitomycin C $12-10\text{mg/m}^2$, 1. postoperativer Tag) bei ihren 181 Patienten mit kolorektalem (n = 51) oder Appendixkarzinom (n = 130) in 5,5%, bezogen auf die Anastomosenanzahl in 2,4% der Fälle. Bei 21 Patienten kam es zu einer Darmperforation.

Werner et. al., 1991 beschreibt, dass bei 3 von 23 Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach der Gabe von i.p 30 mg bzw. 40 mg Mitoxantron, gelöst in 1000 ml Kochsalz, Wundheilungsstörungen beobachtet wurden. Eine Patientin, welche ein in die Bauchdecke entwickeltes Tumorwachstum hatte, musste sogar aufgrund eines in den Wundbereich prolabierte Dünndarmkonvolutes revidiert werden.

Auch Ubhi et al. 1997 beurteilen die intraperitoneale Applikation von kohleabsorbiertem Mitomycin C in Dosen von 25 und 50mg in Umgebung von Anastomosennähten als nicht sicher, da sie schwerwiegende Komplikationen wie Nahtdehissenzen und enterische Fisteln beobachteten. Möglicherweise, so Ubhi et al, ist die Gefahr von solchen Komplikationen bei Mitomycin C-Dosen von 10 mg/m^2 geringer.

In einer Arbeit vom McQuellon 2001 wurden eine Anastomoseninsuffizienzrate von 1,3% sowie eine allgemeine chirurgische Komplikationsrate von 11,5% beschrieben. Trotz der Radikalität der operativen Eingriffe wiesen die Patienten drei Monate nach Therapieende eine gute bis verbesserte Lebensqualität auf.

In der vorliegenden Auswertung ergab der Faktor prä- und postoperative **Körpertemperatur** mittels exakten Fischer-Tests einen signifikanten p-Wert. Die präoperativen Körpertemperaturen lagen zwischen $36,6^\circ\text{C}$ und $36,9^\circ\text{C}$, postoperativ zwischen $37,3^\circ\text{C}$ und $38,2^\circ\text{C}$. Auffällig bei der Untersuchung erscheint eine negative signifikante Korrelation, d. h. mit steigender postoperativer Temperatur sinkt das rezidivfreie Überleben.

Werner et. al., 1991 beschreibt, dass 4 von 23 Patientinnen mit Ovarialkarzinom nach i.p 30 mg bzw. 40 mg Mitoxantron, gelöst in 1000 ml Kochsalz, mit Fieber über 38°C reagierten. Er sieht dies als Nebenwirkung einer zytostatischen Behandlung wie auch Übelkeit und Erbrechen.

Zusammenfassend lässt sich aus dieser Arbeit die Erkenntnis gewinnen, dass auch bei maximal zytoreduktiven Operationen sich die Möglichkeit ergibt, zytostatisch wirkende Medikamente intraoperativ zu applizieren. Die intraoperative, intra-peritoneale Chemotherapie ermöglicht eine frühzeitige, die Operation begleitende und lokal wirkende Zusatztherapie ohne Erhöhung der postoperativen Komplikationsrate.

V. Zusammenfassung

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

Wissenschaftliche Ergebnisse mit guter statistischer Aussage sind leider nur sehr begrenzt vorhanden.

Zielsetzung dieser Arbeit ist die Analyse der intraperitonealen Mitoxantron-Gabe nach zytoreduktiver Therapie bei Patientinnen mit Pseudomyxoma peritonei bezüglich krankheitsfreiem Überleben und Komplikationsraten.

In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie in Kombination mit intraperitonealer Chemotherapie mit Mitoxantron bei 21 Patientinnen mit Pseudomyxoma peritonei untersucht. Diese Behandlungen sind in den Jahren 2000 bis 2011 in der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des HELIOS Klinikum Krefeld durchgeführt worden.

Das Gesamtkollektiv von 21 an Pseudomyxoma peritonei erkrankten Patientinnen wurde in drei Gruppen unterteilt und je nach Rezidiv und entsprechend chirurgischer Behandlung analysiert.

Von den 21 betroffenen Patientinnen bestand bei 20 Patientinnen die Indikation zur primären intraperitonealen Mitoxantron-Gabe nach zytoreduktiver chirurgischer Operation. Dies entspricht einem Prozentsatz von 95,2 %. Im Rahmen der durchgeführten Evaluation zeigte sich, dass von den 21 therapierten Patientinnen 7 Patientinnen ein rezidivfreies Überleben nach der ersten Operation hatten, welches länger als 5 Jahre war (5,41-21,35 Jahre). Bei den anderen 14 Patientinnen bestand eine rezidivfreie Überlebenszeit zwischen 0,17 bis 4,36 Jahre.

Das mediane Follow-up betrug 3,7 Jahre. Das rezidivfreie Gesamtüberleben betrug 5,25 Jahre.

Bei der zytoreduktiven Chirurgie und i.p. Chemotherapie handelt es sich um eine vielversprechende Behandlungsmethode im Management primärer sowie sekundärer Pseudomyxoma peritonei Fälle. Hierbei sind Patienten mit limitierter peritonealer Tumorzellaussaat, bei denen eher eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann, optimale Kandidaten für das Verfahren. Trotz der Radikalität der operativen Eingriffe weisen die Patientinnen eine schnelle postoperative Erholung ohne Wundheilungsstörungen auf.

Nach unseren Erkenntnissen stellt die intraperitoneale Chemotherapie mit Mitoxantron eine gut verträgliche und vielversprechende Therapieoption für Patienten mit Pseudomyxoma peritonei dar. Dennoch sollten weitere Studien zu Therapiemöglichkeiten des Pseudomyxoma peritonei erfolgen, um bessere therapeutische Empfehlungen aussprechen zu können.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| PMP | = Pseudomyxoma peritonei |
| i.v. | = intravenös |
| i.p. | = intraperitoneale |
| bzw. | = beziehungsweise |
| DPMA | = disseminierte peritoneale Adenomuzinose |
| PMCA | = peritoneale muzinöse Karzinomatose |
| IPRC | = intraperitoneale regionale Chemotherapie |
| ggf. | = gegebenenfalls |
| z.B. | = zum Beispiel |
| CHT | = Chemotherapie |
| FPG | = Formalpathogenese |
| OP | = Operation |
| HIPEC | = Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie |

VI Literaturverzeichnis

Albert D, Surwit E, Mei Peng Y, McCloskey T, Graham V, Roe D (1987): Phase I and pharmacokinetic study of mitoxantrone by intraperitoneal administration. *Surg. Oncol* 2: Walter de Gruyter. Berlin. New York. S.40-45

Alberts DS, Young L, Mason N, Salmon SE (1985): In vitro evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Sem. Oncol.* 12: No.3, Supp. 4, p.38

Battifora H, McCaughey WTE (1995): Tumors of the serosal membranes. In: Rosai J, Sobin LH eds *Atlas of tumor pathology*, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 3 series, p 112

Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G et al (2002): Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 20:463-466

Bitran JD (1985): Intraperitoneal Bleomycin-Pharmacokinetics and Results of a Phase II Trial. *Cancer* 56 S. 2420-2423

Buell-Gutbrod R, Gwin K(2013): Pathologic diagnosis, origin, and natural history of pseudomyxoma peritonei. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.*;2013:221-5

Carr NJ, Emory TS, Sobin LH (2002): Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis, and expression of p53, CD44, bcl-2. *Arch Pathol Lab Med* 126:837-841

Cho HK, Lush RM, Bartlett DL et al (1999): Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to patients with peritoneal carcinomatosis. *J Clin Pharmacol* 39:394-401

Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Cabras AD (2006): Prognosis analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *13 (2): 229-237*

Elias D, Bonnay M, Puizillou JM et al (2002): Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 13:267-272

Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. (2010): Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*; 36: 456-62.

Elias D, Honore C, Ciuchendea R, et al. (2008): Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.*;95:1164-1171.

Elias DM, Ouellet JF (2001): Intraperitoneal chemohyperthermia rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am* 10:915-933

Elias D, Pocard M, Sideris L et al (2004): Preliminary results of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 91:455-456

Elias D, Duchalais E, David A, Dartigues P, Duvillard P, Poirot C, Goéré D (2013): Comprehensive study of ovarian metastases in young women with peritoneal pseudomyxoma: is a preservation of fertility possible? *Eur J Surg Oncol.* Jul;39(7):748-53

Ehninger G, Günther E, Proksch B, Blöchl-Daum E, Rainer H, Aapro M (1987): Intrakavitäre Therapie mit Mitoxantron: eine pharmakokinetische Auswertung, *Onkologisches Kolloquium* 2, S. 25-28

Esquivel J, Elias D, Baratti D, et al. (2008): Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.*; 98:263-267.

Faris JE, Ryan DP(2013): Controversy and Consensus on the Management of Patients With Pseudomyxoma Peritonei. *Curr Treat Options Oncol.* Aug 11

Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. (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.

Feigenberg T, Covens A, Ghorab Z, Ismiil N, Dubé V, Saad RS, Khalifa MA, Nofech-Mozes S(2013): Is Routine Appendectomy at the Time of Primary Surgery for Mucinous Ovarian Neoplasms Beneficial? *Int J Gynecol Cancer.* Jul 2

Friedland JS, Allardice JT, Wyatt P (1989): Pseudomyxoma peritonei *J R Soc Med* 79: 480

Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al.(2008): Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer.*; 113:315-325.

Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, et al (1994): Pseudomyxoma peritonei. Long term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 219: 112

Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klempnauer J, Piso P (2005): Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int. J Colorectal Dis* 20: 155-160

Hannsson J, Graf W, Pahlman L, et al. (2008): Postoperative adverse events and long term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* doi:10.1016/j.ejso. 2008.04.002.

Harmon RL, Sugarbaker PH (2005): Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.*; 2:3.

Heidemann E, Kaufmann M, Schmidt W (1992): Neue Konzepte in der systemischen und lokalregionalen Therapie mit Novantron® W. Zuckschwerdt Verlag München-Bern-Wien-New York S.65-67

Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, Wise L (1973): Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. *Cancer* 32: 1525

Hilfrich JF, Schwarzenau HJ, Lüch I, Schönborn H, Corterier H, Preiß J, Löffler T, Wagner H (1990): Mitoxantron intraperitoneal zur Behandlung des rezidivierenden Ascites beim progredienten Ovarialcarcinom. *Aktuelle Onkologie* 54. München-Bern-Wien: W. Zuckschwerdt S.65-69

Jacquet P, Jelinek JS, Chand D et al (1995): Abdominal computed tomography scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg* 181:530-538

Jacquet P, Sugarbaker PH (1998): Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 15:49-58

Jähne J, Borberg S (2006): Pseudomyxoma peritonei, *Kompendium inter. Onkologie*, V, Pages 4019-4022

Jähne J, Lang H, Meyer J, Pichlmayr R (1993): Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie des Pseudomyxoma peritonei. *Langenbecks Arch Chir* 378: 292

Jähne J, Piso P (1998): Peritonektomie und intraperitoneale Chemotherapie – neue Wege zur multimodalen Therapie der Peritonealkarzinose. *Langenbecks Arch Chir Suppl II, Kongreßbericht*, 1435-1437

Jähne J, Piso P, Schmoll E et al (1997): Intraoperative (hypertherme) intraperitoneale Chemotherapie - Überlegungen und Aspekte zum sicheren intra- und postoperativen Umgang mit Zytostatika. *Langenbecks Arch Chir* 382:8-14

Järvinen P, Ristimäki A, Kantonen J, Lepistö A (2013): Feasibility of radical cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Scand J Surg.* Sep 1;102(3):145-51

Kitai T, Hirai T, Fujita T, Yonemura Y, Canbay E (2013): Survey on the incidence and management of pseudomyxoma peritonei in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho.* Aug;40(8):1043-8

Kolberg HC, Deml M, Villena-Heinsen C, Diedrich K, Friedrich M (2005): Relation between chemotherapy with paclitaxel, cisplatin, vinorelbine and titanocene dichloride and markers of proliferation and p53 in human ovarian cancer xenografts in nude mice. *Eur J Gynaecol Oncol* XXVI: 398-402

Konigsrainer I, Aschoff P, Zieker D, et al. (2008): Selection Criteria for Peritonectomy with Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy (HIPEC) in Peritoneal Carcinomatosis. *Zentralbl Chir.*; 133:468-472.

Koh JL, Liauw W, Chua T, Morris DL(2013): Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* Jun; 4(2):173-81

Krebs D, Bart JA (1991): Leipzig. *Zentr. Bl. Gynäkol.* S 1313-1322

Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. (2008): Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.*; 98:247-252.

Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, et al. (2008): Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2008;98:232-236. 10.

Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Ginkel RJ, Havenga K, Bremers AJ, de Wilt JH, Te Velde EA, Verwaal VJ(2013): Cytoreduction and HIPEC in The Netherlands: Nationwide Long-term Outcome Following the Dutch Protocol. *J Surg Oncol.* Jul 30.: 23897

Lemahieu J, D'Hoore A, Deloose S, Sciote R, Moerman P(2013): Pseudomyxoma peritonei originating from an intestinal duplication. *Case Rep Pathol* 2013:608016

Levine DA, Federici MG, Reuter VE et al (2002): Cell proliferation and apoptosis in BRCA-associated hereditary ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 85:431-434

Link KH (1989): Chemosensitivity-directed regional chemotherapy of liver metastases. In: Beger HG, Büchler M, Reifeld RA, Schulz G (eds) *Cancer Therapy*. Springer. Berlin-Heidelberg-New York, p 249-258

Link KH, Hepp G, Staib L, Kunz R, Butzer U, Böhm W, Beger HG (1992): Intraperitoneale regionale Chemotherapie mit Mitoxantron, München-Bern-Wien: W. Zuckschwerdt S.18-22

Link KH, Staib L, Beger HG (1989): Influence of exposure concentration and exposure time in toxicity of cytostatic drugs to HT29 human colorectal carcinoma cells. Characterization of drugs for (regional) chemotherapy. *Reg Cancer Treat* 2: 189-197

Li Y, Guo A, Tang J, Wang L, Wang J, Yu D(2013): Role of preoperative sonography in the diagnosis and pathologic staging of pseudomyxoma peritonei. *J Ultrasound Med.* Sep;32(9):1565-70

Mann WJ, Wagner J, Chumas J, Chalas E (1990): The management of Pseu-

domyxoma peritonei. *Cancer* 66: 1636

Markmann M (1991) Intraperitoneal therapy in ovarian cancer utilizing agents achieving high local but low systemic exposures. *Reg Cancer Treat* 3: 264-268

Markman MS (1985): Howell: Intraperitoneale Chemotherapie for ovarian carcinoma. In: Alberst DS, Surwit EA (eds): *Ovarian cancer*. Martinus Nijhoff-Publishers, Boston p. 179

McCusker ME, Cote TR, Clegg LX et al (2002): Primary malignant neoplasms of the appendix: a populationbased study from surveillance, epidemiology and end-results program, 1973 - 1998. *Cancer* 94:3307-3312

Miner TJ, Shia J, Jagues DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG (2005): Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 241: 300-308

Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. (2008): Consensus statement on the locoregional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol*; 98: 277-82.

Myer L (1984): The use of intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 11: No. 3, p. 275

Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, et al. (2009): Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol*; 100: 335-44

Noumoff J, LiVolsi V, Mikuta J, Faruqi S (1993): An insight into the etiology of Pseudomyxoma peritonei by chromosomal and immunohistochemical analysis *Abstract Gynecol Oncol* 49:136

O'Connell JT, Hacker CM, Barsky SH (2002): MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei. *Mod Pathol* 15:958 – 972

Oosteron V, de Bruijin AT, Jol EA, Runhaar C, E. A.; Kuin C, Trimboos JB, Nooy MA, Tjaden UR.: Intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin bei Patientinnen mit resis. Ovarial-CA. In: *Akt. Oncol* 28. München-Bern-Wien:1987. S. 117-125

Piso P, Heiss A und Schlag PM (2002): Kapitel 22, Primäre und sekundäre peritoneale Tumoren 297-301

Prayson RA, Hart WR, Petras RE (1994): Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 18: 591

Rambaldi R.: Intraperitoneal chemotherapy in management of ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 12 (1985) S.75-80

Riede UN, Blum HE (2009): *Basiswissen Allgemeine und spezielle Pathologie*

XV, St. 381

Rodt AP, Svarrer RO, Iversen LH(2013): Clinical course for patients with peritoneal carcinomatosis excluded from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* Sep 16;11(1):232

Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M et al (1995): Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to „pseudomyxoma peritonei“. *Am J Surg Pathol* 19:1390-1408

Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ (1997): Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of Pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 16: 1

Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ et al (2001): Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favourable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 92:85-91

Ronnett BM, Zahn ChM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM (1995): Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. *Am J Surg Pathol* 19: 1390

Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. (2000): Peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*; 88: 358-63.

Sebek M, Kober F. (2012): Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre. *Interdisz Onkol*; 1: 44-6.

Seeber S, Aigner KR, Enghofer E, (1988): Walter de Gruyter. Berlin-New York. S. 23-27

Shih IM, Yan H, Speyrer D et al (2001): Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 25:1095-1099

da Silva RG, Sugarbaker PH (2006): Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.*; 203:878-886.

Smith JW, Kemeny N Caldwell Ch, Banner P, et al (1992): Pseudomyxoma peritonei. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre Experience. *Cancer* 70: 396

Sommariva A, Pilati P, Rossi CR. (2011): Cytoreductive surgery combined with

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: Current treatment and results. *Cancer Treat Rev*; 38: 258-68

Sorensen O, Flatmark K, Reed W, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE, Larsen SG (2012): Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in Pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol*. 2012 Oct; 38(10): 969-76

Sugarbaker PH (1994): Pseudomyxoma peritonei: a cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* 219:109-111

Sugarbaker PH (1996): Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Res* 81: 105

Sugarbaker PH (2001): Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 27:239-243

Sugarbaker PH, Jablonski KA (1995): Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 221:124-132

Szych C, Staebler A, Connolly DC et al (1999): Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* 154:1849-1855

Totkas S, Schneider U, Schlag PM (2000): Die besondere Herausforderung des seltenen Tumors. Leitthema. *Der Chirurg* 13 122 Berlin 869-876

Ubhi SS, McCulloch P, Veitch PS (1997): Preliminary result of the use of intraperitoneal carbon-adsorbed mitomycin C in intraabdominal malignancy. *Br J Cancer* 76: 1667

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. (2008): 8-year followup of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.*; 15:2426-2432

Virzì S, Iusco D, Bonomi S, Grassi A (2012): Pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy: a 7-year single-center experience. *Tumori*. 2012 Sep-Oct;98 (5):588-93. doi: 10.1700/1190.13199.

Werner A, Diedrich K, Krebs D, Bode U, Musch E (1988): Über die Verträglichkeit einer intraoperativen, intraperitonealen Chemotherapie bei fortgeschrittenen gynäkologischen Malignomen. *Geburth. u. Frauenheilk.* 48. S 574-578

Werner A, Mallmann P, Chronides A, Diedrich K, Wagner U, Krebs D(1991): Lokoregionale Ascitestherapie mit Zytostatika und Immunmodulatoren bei gynäkologischen Malignomen. *Geburth. u. Frauenheilk.* 113. S 1313-1322

Werth R (1884): Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwülsten und der Laparotomie. Arch Gynecol Obstet 24: 100.

Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM et al (2001a): Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. Br J Surg 88:458-463

Witkamp AJ, de Bree E, van Goethem AR, Zoetmulder FAN (2001b): Rationale and techniques of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Cancer Treat Rev 27:365-374

Yan TD, Black D, Savady R, et al. (2007): A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. Ann Surg Oncol; 14: 484-92

Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, et al. (2007): Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Ann Surg Oncol.; 14:41-49. 12

Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al.(2009): Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multiinstitutional experience. J Clin Oncol; 27: 6237-42

Young RH, Gilks CB, Scully RE (1991): Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and Pseudomyxoma peritonei. Am J Surg Pathol 15: 415

Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. (2008): Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. J Surg Oncol.; 98:253-257.

VII Anhang

VII.1 Tabelle zur Erhebung der klinischen Daten

1. Name, Vorname/Geschlecht/Alter/Geburtsjahr
2. Diagnose
3. OP Verfahren/Datum
4. Tumorgröße/Gewicht
5. Tumorlokalisierung
6. Vorerkrankungen
7. Voroperationen
8. Medikamente
9. Antikonception/HRT
10. Allergie
11. Nikotin/Alkohol
12. Zyklusanamnese
13. Schwangerschaften/Geburten
14. Menopausenstatus
15. Umfelddiagnostik
16. HB prae/postoperativ
17. Temperatur prae/postoperativ
18. Wundheilungsstörungen
19. Weitere OP
20. Adjuvante CHT
21. Lokalrezidiv
22. Fernmetastasen
23. Rezidivfreie Monaten
24. Letzte Kontrolluntersuchung
25. TM

VIII Danksagung

Bedanken möchte ich mich in aller Form bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Friedrich, Direktor der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des HELIOS Klinikum Krefeld, für die großzügige Überlassung des Promotionsthemas, insbesondere für die hervorragende fachliche Betreuung sowie die effizienten Korrekturen meiner Dissertation.

Auch bedanke ich mich bei Herrn Dipl.-Stat. Sven Sipek, der mich mit Rat und Tat bei der statistischen Ausarbeitung unterstützt hat.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle Frau Ulrike Zimmermann, die mich jederzeit bereitwillig unterstützt hat, für ihre unendliche Geduld bei meinen immer wiederkehrenden Fragen.

Insbesondere bedanke ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, die mich während dieser Zeit immer wieder ermunterten und unterstützten.

Weiterhin gilt mein Dank besonders den Korrekturlesern dieser Arbeit!

IX Lebenslauf

| | |
|-------------------|--|
| Name: | Ruslana Nowitzki, geb. am 21.01.1975 in Ivankiv, Ukraine |
| Eltern: | Vasil Gutnitschenko, Zahnarzt Ludmila Gutnitschenko, Ärztin für innere Medizin |
| 1982-1992 | Grundschule, Gymnasium, Ukraine |
| 26.06.1992 | Abitur, Ukraine |
| 1992-1998 | Studium der Humanmedizin an der Universität Kiew/Ukraine |
| 11.07.1998 | Approbation Kiew/Ukraine |
| 09.1998-05.2002 | AIP, Assistenzärztin, Frauenklinik, Kiew |
| 01.09.03-30.05.04 | Assistenzärztin, Frauenklinik, AKH Viersen |
| 01.06.04-30.11.04 | Assistenzärztin, Med. Klinik, AKH Viersen |
| 01.12.04-31.08.05 | Mibeg-Instituts Medizin Köln |
| 15.11.05 | Gleichwertigkeitsprüfung, an der Universität Köln |
| 01.02.06-31.07.08 | Assistenzärztin, Frauenklinik, AKH Viersen |
| 01.08.08-30.08.09 | Assistenzärztin, HELIOS Klinikum Krefeld, Klinik für Frauen- heilkunde und Geburtshilfe |
| 19.08.2009 | Facharztprüfung Ärztekammer Nordrhein Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe |
| 01.09.09-30.11.11 | Fachärztin, HELIOS Klinikum Krefeld, Klinik für Frauenheil- kunde und Geburtshilfe |
| seit dem 01.12.11 | Oberärztin, HELIOS Klinikum Krefeld, Klinik für Frauenheil- kunde und Geburtshilfe |

