Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel

Diagnostik und Therapie bei fortgeschrittenem Pseudomyxoma Peritonei

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Kefah Jaber
2023

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:
Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker
Erstgutachter/in: PD. Dr. med. Georg Flügen
Zweitgutacher/in: PD. Dr. med. David Latz

„Wir lieben das Leben, wo wir nur können
Und schreiben unseren Namen Stein für Stein
Blitz, erhelle die Nacht für uns, erhelle sie ein wenig
denn wir lieben das Leben, wo wir nur können“

Mahmud Darwisch

Der Liebe meiner Mutter,
Der Seele meines Vaters,
und Palästina…

Zusammenfassung

Das Pseudomyxoma peritonei ist eine äußerst seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ca. 0,1-0,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Diese durch muzinbildende Zellen gekennzeichnete Krankheit wird nicht selten als Zufallsbefund nach einer Appendektomie diagnostiziert, wobei die Appendixkarzinome bekanntermaßen als häufigste Ursache eines Pseudomyxoma peritonei gelten. Entscheidende Rolle in der Überlebensprognose spielt hierbei die histologische Einteilung der Appendixtumore. Die moderne histologische Klassifikation unterscheidet hauptsächlich zwischen weniger malignen, niedriggradigen und eher aggressiveren, hochgradigen Appendixneoplasien.

Als Peritonealkarzinose bezeichnet man die Infiltration des Peritoneums durch Tumorzellen, die primär vom Peritoneum ausgehend oder sekundär als lokoregionäre- oder Fernmetastasierung der Tumore anderer Organe sind. Hierbei kann das Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs die zugrundeliegende Tumorentität sein. Nach langer Einstufung der Peritonealkarzinose als palliativ zu behandelndes Endstadium der Krebserkrankung wurde die Therapie durch die Einführung eines neuen multimodalen Behandlungskonzeptes bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie völlig revolutioniert. Besonders bei Peritonealkarzinose auf dem Boden eines Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs zeigt das moderne Therapiekonzept ein gutes Therapieansprechen und entsprechende Überlebensraten.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die perioperativen Behandlungsverläufe im Management der besonders stark ausgeprägten Peritonealkarzinose auf dem Boden eines Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs evaluiert werden. Hierzu wurden mehrere prä-, intra- und postoperative Faktoren mit besonderem Augenmerk auf den Peritonealkarzinoseindex erhoben, analysiert und mit den Überlebensdaten der Patienten korreliert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass das moderne multimodale Behandlungskonzept auch bei stark ausgedehntem Pseudomyxoma peritonei mit hohem Peritonealkarzinoseindex möglich und sinnvoll ist. Dieser Therapieansatz der Chirurgie ist dementsprechend eine sinnvolle Behandlungsoption für viele Patienten, die bis vor wenigen Jahren einem ausschließlich palliativen Therapiekonzept zugeführt wurden.

Summary

Pseudomyxoma peritonei is an extremely rare disease with an incidence of approximately 0.1-0.3 per 100,0000 inhabitants per year. This disease, characterized by mucin producing malignant cells, is often diagnosed as an incidental finding after an appendectomy, with appendix carcinomas known to be the most common cause of pseudomyxoma peritonei. The histological classification of the subtype of appendix tumours plays a decisive role in the survival prognosis. Modern histological classification mainly distinguishes between less malignant, low-grade and more aggressive, high-grade appendix neoplasms.

Peritoneal carcinosis is the infiltration of the peritoneum by malignant tumour cells that originate primarily from the peritoneum or presentation of locoregional or distant metastasis of the tumours of other organs. The pseudomyxoma peritonei may be the primary presentation of appendical neoplasms. Historically, peritoneal carcinosis was classified as the final stage of cancer to be treated palliatively. Recently, the therapy was completely revolutionized by the introduction of a multimodal treatment concept consisting of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Especially in peritoneal carcinosis presenting as pseudomyxoma peritonei of appendical origin, this modern therapy concept shows a good response rate and corresponding survival.

With this work, we evaluated the perioperative course and the clinical management of patients suffering from extensive peritoneal carcinomatosis in cases of pseudomyxoma peritonei of appendical origin. For this purpose, several pre-, intra- and postoperative indicators, with special attention to the peritoneal carcinosis index, were collected, analysed and correlated with the survival data of the patients.

We found that the modern multimodal treatment concept is indicated and useful even in extensive pseudomyxoma peritonei with a high peritoneal carcinosis index. Accordingly, this surgical approach as part of a multimodal treatment concept is a useful option for many patients who, until recently, were considered exclusively palliative cases.

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°C	Grad Celsius
CRS	Zytoreduktive Chirurgie
HIPEC	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
ca.	circa
ml	Milliliter
z.B	zum Beispiel
PMP	Pseudomyxoma peritonei
FAP	Familiäre adenomatöse Polyposis
DPAM	Disseminierte peritoneale Adenomuzinose
PMCA	Peritoneale muzinöse Karzinomatose
PMCA-S	PMCA mit Siegelringzellen
LAMN	Niedriggradige appendikale muzinöse Neoplasie
MACA	Muzinöse Adenokarzinome
HAMN	Hochgradige appendikale muzinöse Neoplasie
PSOGI	*Peritoneal Surface Oncology Group International*
Tab.	Tabelle
WHO	*World Health Organization*
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CA 19-9	*Carbohydrate-Antigen 19-9*
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissionstomographie
PC	Peritonealkarzinose
PCI	Peritonealkarzinoseindex
LS	Läsionsgröse
CC	*Completeness of Cytoreduction*
cm	Zentimeter
etc.	et cetera
UICC	*Union internationale contre le cancer*
ICU	Intensivstation

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pseudomyxoma peritonei in der koronaren Computertomographie 7

Abb. 2: Pseudomyxoma peritonei in der axialen Computertomographie 8

Abb. 3: Thorakale Manifestation des Pseudomyxoma peritonei 8

Abb. 4: Der *Peritoneal Cancer Index* (PCI) 11

Abb. 5: Schema der Drainagen und Temperatursonden bei HIPEC..... 13

Abb. 6: Darstellung der Korrelation der radiologischen und operativen PCI-Werte mit entsprechendem Ausgleichsgrade 23

Abb. 7: Darstellung der fehlenden Korrelation der operativen PCI-Werte mit den Aufenthaltstagen im Krankenhaus 24

Abb. 8: Darstellung der fehlenden Korrelation der operativen PCI-Werte mit den Aufenthaltstagen auf der Intensivstation 24

Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum intraoperativ erhobenem PCI 25

Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum radiologisch erhobenem PCI 26

Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidiv-freien Überlebens aller Patienten relativ zum intraoperativ erhobenem PCI 27

Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum Alter zum Zeitpunkt der Operation.....28

Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum Geschlecht 29

Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum Tumor Grading 30

Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zur Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf der chirurgischen Intensivstation (ICU) 31

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Appendixneoplasien Klassifikation PSOGI 2016 5

Tabelle 2: PMP Klassifikation PSOGI 2016 6

Tabelle 3: CC-Score (Ausmaß der Zytoreduktion) 12

Tabelle 4: Klinisch-pathologische Parameter der untersuchten Patienten mit Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs und HIPEC-Therapie 20

Tabelle 5: Spektrum der durchgeführten Resektionen während der Zytoreduktion 21

Tabelle 6: Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen 22

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung I

Summary II

Abkürzungsverzeichnis III

Abbildungsverzeichnis IV

Tabellenverzeichnis V

Inhaltsverzeichnis VI

1 Einleitung 1

1.1 Peritonealkarzinose 1

1.1.1 Peritoneum 2

1.1.2 Ätiologie 2

1.2 Pseudomyxoma peritonei 3

1.2.1 Histologische Einteilung 3

1.2.2 Klinik 6

1.2.3 Diagnostik 7

1.2.4 Therapie 9

1.2.5 Nachbehandlung 15

1.3 Morbidität und Mortalität 15

1.4 Prognose und Rezidivtherapie 16

1.5 Ziele dieser Arbeit 17

2 Material und Methodik 18

2.1 Patientenerfassung 18

2.2 Software 19

3 Ergebnisse 20

3.1 Epidemiologie und Statistik 20

3.2 Der radiologische PCI 23

3.3 Einfluss des operativ erhobenen PCI auf die Hospitalisierungsdauer 24

3.4 Überlebensanalysen 26

3.4.1 Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom intraoperativ erhobenem sowie radiologisch erhobenem PCI 26

3.4.2 Überlebensanalyse in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten 29

3.4.3 Einfluss des Tumor Grading auf die Rezidavraten sowie auf das Gesamtüberleben 31

3.4.4 Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom postoperativen Aufenthalt auf der chirurgischen Intensivstation (ICU) 32

4 Diskussion 33

5 Literatur- und Quellenverzeichnis 39

1 Einleitung

1.1 Peritonealkarzinose

Als Peritonealkarzinose bezeichnet man die Infiltration des Peritoneums durch Tumorzellen im Sinne der Manifestation eines fortgeschrittenen, meist in einem innerhalb der Peritonealhöhle gelegenen, Malignoms. Eine vom Peritoneum selber ausgehende Peritonealkarzinose ist äußerst selten [1-4]. Befindet sich das zugrundeliegende Malignom nicht primär im Peritoneum, so handelt es sich um eine sekundäre Peritonealkarzinose, wobei diese in 25-35% als die Erstmanifestation der zu Grunde liegenden Erkrankung erscheint. Dabei sind die Ovarial- und Kolonkarzinome die häufigsten Primärtumoren dieser erstmalig im Jahre 1931 von *Sampson* beschriebenen Metastasierung. Bei etwa 15-20% aller Patienten mit kolorektalem Karzinom entwickelt sich eine Peritonealkarzinose [5-7]. Nachdem die Peritonealkarzinose lange als präfinales, nur palliativ zu behandelndes Endstadium des Krebsleidens eingestuft wurde, wird heutzutage der peritoneale Befall durch Tumorzellen bei bestimmten Entitäten als lokale Ausdehnung begriffen. Durch die Einführung eines multimodalen Behandlungskonzeptes, bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS – *cytoreductive surgery*) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) durch den amerikanischen Chirurgen *Sugarbaker* in den neunziger Jahren besserte sich die Prognose der Peritonealkarzinose in beachtlichem Maße [8]. Besonders das sehr seltene Pseudomyxoma peritonei (Inzidenz von ca. 0,1-0,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr) zeigte ein gutes Therapieansprechen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von zum Teil über 70% [9-11]. Trotz dieser erfreulichen Entwicklung der Therapie stellt die Peritonealkarzinose weiterhin eine große Herausforderung im klinischen Alltag dar, so dass zweifellos die weitere Erforschung und Entwicklung dieses vielversprechenden Therapieansatzes in den nächsten Jahren wegweisende Erfolge bringen könnten.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit dem perioperativen Setting, der Morbidität und Mortalität bei der Behandlung einer Peritonealkarzinose auf dem Boden eines Pseudomyxoma peritonei, insbesondere appendikalen Ursprungs, mit Hilfe des multimodalen Therapieregimes, bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC).

1.1.1 Peritoneum

Das aus einem viszeralen und einem peritonealen Blatt gebildete Peritoneum bedeckt die Bauchwände, das Retroperitoneum und alle intraperitoneal liegenden Organe. Diese sind unter anderem Magen, Leber, Teile des Dünn- und Dickdarms und die Eierstöcke. Dabei kleidet das parietale Blatt die Bauchhöhle von Innen aus, während das viszerale Blatt die Organe bedeckt. Das Mesenterium, eine Dopplung des Bauchfells, dient als Halteapparat für die intraperitonealen Organe und führt deren versorgende Gefäße [12]. Die Fläche des Bauchfells beträgt ca. zwei Quadratmeter [13]. Der histologische Aufbau des Peritoneums entspricht einem einschichtigem Palttenepithel (Mesothel). Das Peritoneum dient der Beweglichkeit der intraperitoneal liegenden Organe gegeneinander. Der *liquor peritonei*, ca. 50ml seröse Flüssigkeit, bedeckt das Peritoneum und wird von diesem sezerniert und resorbiert. Diese Flüssigkeit zirkuliert durch die Peritonealhöhle und drainiert im Bereich des Zwerchfells ins lymphatische System. Neben der Verringerung des Reibungswiderstandes dient der *liquor peritonei* auch der Immunabwehr [14].

1.1.2 Ätiologie

Die Entstehungsmechanismen einer Peritonealkarzinose sind bislang kontrovers und nicht endgültig geklärt. Jedoch differenziert man zwischen äußerst seltenem primärem, vom Peritoneum selbst ausgehendem (z.B. Pseudomyxoma peritonei und Mesotheliom), und sekundärem Befall, welcher durch die Metastasierung anderer Tumorentitäten (z.B. Magen-, Pankreas-, Ovarial- und Kolonkarzinom) entsteht. Pathophysiologisch wird vermutet, dass neben den klassischen Metastasierungswegen hämatogen, lymphogen und *per-continuitatem* andere Mechanismen, wie zum Beispiel die Perforation des Primärtumors mit Verteilung der Tumorzellen, möglich sind [15]. Abgesehen vom möglichen Zugang des Tumors in das Bauchfell, steht am Anfang der Peritonealkarzinose die Auswanderung einzelner Tumorzellen aus dem Primarius. In soliden Tumoren herrscht oft ein höherer interstitieller Druck, welcher diese Auswanderung der Tumorzellen unterstützen kann [16]. Ursächlich für diesen erhöhten Druck werden die übermäßige Zellproliferation bei gleichzeitig beeinträchtigter Lymphdrainage und die progrediente Fibrosierung des Tumorgewebes durch inflammatorische Vorgänge diskutiert

[17, 18]. Die sich nach dieser Theorie auf dem Mesothel des Peritoneum befindenden Tumorzellen führen zur Apoptose der darunterliegenden Zellen und gelangen so abseits vom Primärtumor in den submesothelialen Raum, in welchem sie weitere Tumorknoten bilden können [19].

1.2 Pseudomyxoma peritonei

Als Pseudomyxoma peritonei (PMP) oder Gallertbauch bezeichnet man ein äußerst seltenes Krankheitsbild, welches mehrere schleimproduzierende histopathologische Neoplasien der Abdominalhöhle zusammenfasst. Diese Begrifflichkeit wurde erstmals im Jahre 1884 durch *Werth* zur Beschreibung der Schleimansammlung in der Bauchhöhle nach der Ruptur einer Ovarialzyste eingeführt [20]. Klinisch wird das Pseudomyxoma peritonei als eine durch muzinöse, diffus peritoneal lokalisierte „*implants*“, sowie von muzinösem Aszitis begleitete Entität verstanden [21, 22]. Auch andere gastrointestinale muzinöse Karzinome (Magen, Dünn- und Dickdarm und Pankreas) wurden als seltene Auslöser beschrieben [23]. Das Pseudomyxoma peritonei ist primär in intraabdominalen Bereichen ohne Peristaltik lokalisiert (retrohepatisch, kleines Becken), sowie an Organen mit glatten Oberflächen wie Leber und Milz. Es wird vermutet, dass die Darmperistaltik die Tumorimplantation teilweise verhindert [24].

Frauen sind häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 3:1), das mittlere Alter bei Diagnosestellung liegt bei ca. 55 Jahren. Mit einer Inzidenz von ca. 0,1-0,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild [10, 11]. Bei 0,7-1,7% aller durchgeführten Appendektomien werden histologisch unerwartete Appendixtumore festgestellt. Die Appendixkarzinome werden als häufigste Ursache eines Pseudomyxoma peritonei betrachtet [25]. Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis (FAP) scheinen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer muzinösen Appendixneoplasie zu haben [26].

1.2.1 Histologische Einteilung

Eine wichtige klinische Bedeutung der selten auftretenden muzinösen Tumore der Appendix vermiformis liegt darin, dass sie die Fähigkeit zur peritonealen Ausbreitung und Bildung des Pseudomyxoma peritonei haben [25]. Histologisch erscheinen die niedriggradigen Appendixneoplasien wenig maligne, dennoch bereitet die exakte Genese bei peritonealer Ausbreitung

diagnostische Schwierigkeiten. Grund hierfür ist die schwer zu beantwortende Frage, ob eine Ruptur der Appendix oder ein echtes invasives Wachstum des Tumors ursächlich für die extraappendikale Ausbreitung der Tumorzellen ist. Diese Unklarheit besteht trotz – oder gerade durch – die heterogenen Klassifikationen und Nomenklaturen über die Jahre fort. Bis vor wenigen Jahren wurde in den meisten Fällen das Pseudomyxoma peritonei anhand der Histologie der peritonealen Ausbreitung, und nicht des primären Appendixtumors, klassifiziert [22]. Man hat bei dieser primär wachsenden Neoplasie zwei Unterformen unterschieden: die disseminierte peritoneale Adenomuzinose (DPAM) und die peritoneale muzinöse Karzinomatose (PMCA). Die DPAM wurde generell als eher langsam und verdrängend wachsend und nicht in andere Organsysteme infiltrierend beschrieben. Bis auf eine Ausbreitung im Bereich des Pleurasplates ist eine extraabdominale Manifestation selten. Das langsame und wenig aggressive Wachstum führt oft zu einer sehr späten Diagnosestellung mit ausgedehnten intraoperativen Befunden. Histologisch ist ein zellarmes, gallertartiges Substrat, mit makroskopisch mit Schleim gefüllten, großen Kammern mit leicht rupturierenden Septen, charakteristisch. Diese septierte Kammerung ist mitunter auch radiologisch sichtbar. Die PMCA ist durch ein aggressiveres, infiltrativ wachsendes, muzinöses Karzinom, bei dem sich viele Zellen im muzinösen Substrat befinden, histologisch charakterisiert. Lymphknoten- und extraabdominale Metastasen, sowie Rezidive, sind beim PMCA auch häufiger. Mischtypen mit Anteilen von DPAM und PMCA werden auch beschrieben.

Die neueren Klassifikationssysteme des Pseudomyxoma peritonei, beginnend mit der 4. Auflage der WHO-Klassifikation der gastrointestinalen Tumore in 2010, haben in erster Linie die Histologie der primären Appendixneoplasie berücksichtigt. Diese wurden in niedriggradige appendikale muzinöse Neoplasie (LAMN: *Low-grade appendiceal mucinous Neoplasia*) und muzinöse Adenokarzinome (MACA: *Mucinous Adenocarcinoma*) eingeteilt. Das aus der LAMN entstandene Pesudomyxoma peritonei wurde als niedriggradies PMP, das aus der MACA als hochgradiges PMP klassifiziert [27]. Eine weitere Entwicklung dieser Klassifikation stellte der Konsens der „*Peritoneal Surface Oncology Group International* (PSOGI)“ im Jahr 2016 dar (Tab. 1). Diese Veröffentlichung beschreibt zusätzlich zur WHO-Klassifikation mit dem Begriff HAMN (*High-grade appendiceal mucinous Neoplasie*) einen Subtyp von Läsionen, welche identen histologischen Aufbau zur LAMN, aber gleichzeitig hochgradige Zellatypien zeigen [28].

PSOGI-Definition	Eigenschaften
Niedriggradige muzinöse Neoplasie „LAMN“	Muzinöse Neoplasie mit mittelgradigen Zellatypien und selten Mitosen sowie eines der folgenden Charakteristika: - Fehlen der Lamina propria und Muscularis mucosa - Fibrose der Submucosa - Undulierendes epitheliales Wachstum - Appendixruptur: Vorhandensein von Muzin unter neoplastischen Zellen außerhalb der Appendix
Hochgradige muzinöse Neoplasie „HAMN“	Muzinöse Neoplasie mit identischer histologischer Architektur der LAMN und ohne invasives Wachstum mit höhergradigen Zellatypien
Muzinöses Adenokarzinom „gut, moderat oder schlecht differenziert“	Muzinöse Neoplasie mit infiltrativem Wachstumsmuster
Schlecht differenziertes muzinöses Adenokarzinom mit Siegelringzellen	Neoplasie mit Siegelringzellen „< 50 % der Zellen“
Muzinöses Siegelringzellkarzinom	Neoplasie mit Siegelringzellen „> 50 % der Zellen“
Adenokarzinom „gut, moderat oder schlecht differenziert“	Nicht muzinöses Adenokarzinom entsprechend dem traditionellen kolorektalen Typ

Tabelle 1: Appendixneoplasien Klassifikation PSOGI 2016 [28]

Zusätzlich zu den PSOGI-Definitionen in Tab 1 wurde die PMP-Klassifikation, entsprechend angepasst, mitveröffentlicht (Tab. 2). Die 5. Auflage der WHO-Klassifikation der gastrointestinalen Tumore im Jahre 2019 führte daraufhin den Begriff HAMN ein.

Läsion	Terminologischer Konsens
Muzin ohne Epithelzellen	Azelluläres Muzin
PMP mit niedriggradigen histologischen Merkmalen	Niedriggradiges muzinöses Peritonealkarzinom oder DPAM
PMP mit hochgradigen histologischen Merkmalen	Hochgradiges muzinöses Peritonealkarzinom oder PMCA
PMP mit Siegelringzellen	Hochgradiges muzinöses Peritonealkarzinom mit Siegelringzellen oder peritoneale muzinöse Karzinmatose mit Siegelringzellen „PMCA-S“

Tabelle 2: PMP Klassifikation PSOGI 2016 [28]

In der aktuell gültigen TNM-Klassifikation (8. Ausgabe der UICC) sind die Appendixneoplasien separat von den kolorektalen Karzinomen betrachtet. Hierbei beschreibt bei den muzinösen Subtypen die Kategorie T4a (muzinöser peritonealer Tumor im rechten unteren Quadranten) und M1a (intraperitoneale Metastase über den rechten unteren Quadranten hinausreichend) die vorhandenen muzinösen Ansammlungen [29, 30]. Weiterhin bestehende fließende Übergange erschweren trotz überschaubarer Klassifikation eine deutliche Abgrenzung.

1.2.2 Klinik

Besonders im frühen Stadium ist das Pseudomyxoma peritonei als eine mögliche Art der Peritonealkarzinose klinisch häufig inapparent oder wird als Zufallsdiagnose im Rahmen einer Appendektomie festgestellt [25]. Bei der klinischen Vorstellung beklagen die Patienten weitestgehend unspezifische Beschwerden. Symptome sind häufig diffuse Bauchschmerzen, Obstipationen und allgemeine Schwäche. Klinische Manifestationen der Peritonealkarzinose, wie maligner Aszites sowie Ileusbeschwerden auf dem Boden des Verdrängungsprozesses, treten in aller Regel erst in fortgeschrittenen Stadien auf und sind dann ursächlich für einen ausgeprägten Leidensdruck [6].

1.2.3 Diagnostik

Durch die wenig spezifischen Symptome des Pseudomyxoma peritonei als Form der Peritonealkarzinose kann die Diagnose kaum aufgrund der klinischen Angaben gestellt werden. Neben den anamnestischen und klinischen Angaben haben die laborchemischen Tumormarker CEA und CA 19-9 eine diagnostische und prognostische Bedeutung [31]. Hohen Stellenwert in der Diagnosestellung hat daher die Bildgebung mittels einer Computertomographie (CT) mit intravenöser, ggf. oraler und rektaler Applikation von Kontrastmittel. Ergänzend wird meist ein Thorax-CT zur Erfassung einer extraabdominalen Metastasierung im Rahmen des präoperativen *staging* durchgeführt. Die große Bedeutung der CT-Diagnostik ist seit mehreren Jahren bestätigt und gilt als international etablierter Goldstandard in der Diagnostik einer Peritonealkarzinose (PC) (siehe Abb. 1, Abb. 2) [32].

Abb. 1: Pseudomyxoma peritonei in der koronaren Computertomographie. Die inhomogenen hypodensen Tumormassen nehmen kaum Kontrastmittel auf. Man beachte die Kalzifikationen (weiße Pfeile). Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universtitätsklinikums Düsseldorf

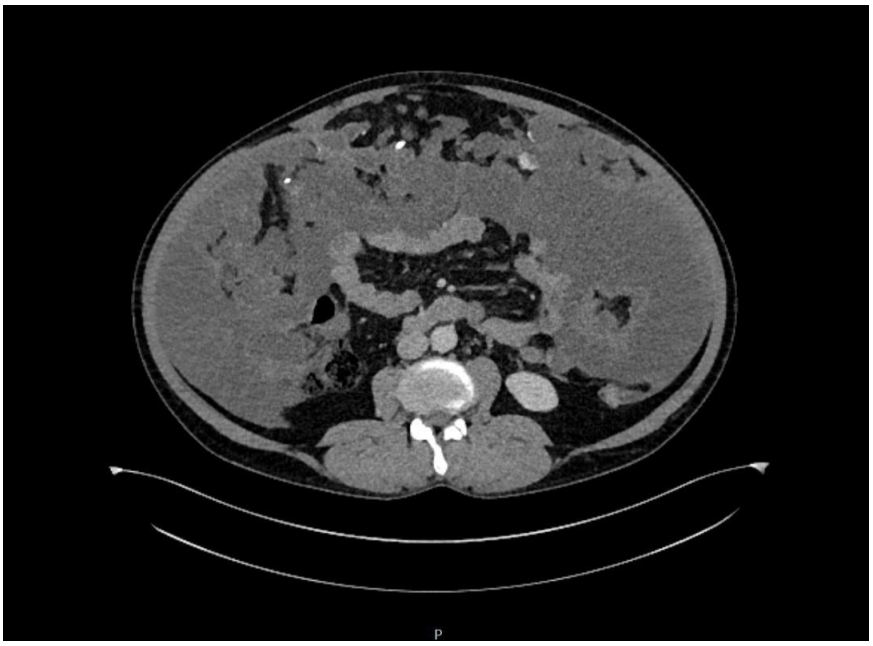

Abb. 2: Pseudomyxoma peritonei in der axialen Computertomographie. Die Darmschlingen sind durch die Tumormasse nach dorsal verdrängt. Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Je nach Fragestellung (z.B. Metastasierung) kann die Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) oder einer Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zum weiteren Informationsgewinn bezüglich extraabdiminaler Tumormanifestation dienen (Abb.3 a, b) [6, 33].

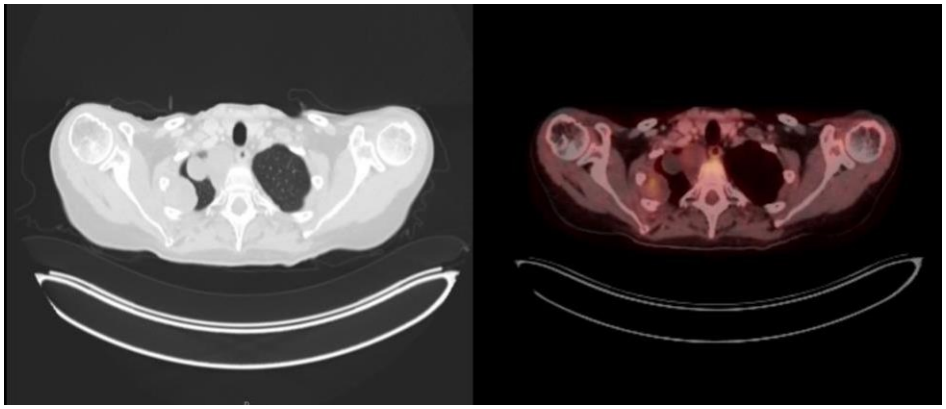

Abb. 3: Thorakale Manifestation des Pseudomyxoma peritonei

A: Lungenmetastasen des PMP im rechten Lungenoberlappen in der Computertomographie. **B:** Darstellung der Metastasen in der Positron-Emissions-Tomographie. Aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf

Die Sensitivität der CT-Diagnostik ist bei geringer Größe der Tumorknoten mit damit verbundener eventueller Unterschätzung der räumlichen Ausdehnung der Tumormanifestation jedoch gering. Dies führt dazu, dass das genaue Ausmaß der Ausbreitung der PC nur intraoperativ abschließend festgestellt werden kann [34]. Vor diesem Hintergrund kann eine diagnostische Laparoskopie von großer Bedeutung sein und muss daher für die Auswahl der chirurgisch zu therapierenden Patienten empfohlen werden [35, 36].

1.2.4 Therapie

Die Diagnose Peritonealkarzinose (PC) ist ein unabhängiger negativer prognostischer Marker von dem zugrundeliegenden Tumorleiden mit einer reduzierten durchschnittlichen Überlebenszeit. Die Therapiekonzepte der PC und somit des Pseudomyxoma peritonei waren noch vor kurzem ausschließlich palliativ im Sinne einer systemischen Chemotherapie abhängig von der Tumorentität [37]. Jedoch wurden die Therapieansätze der Peritonealkarzinose seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts gänzlich revolutioniert.

Im Jahre 1989 stellte der amerikanische Chirurg *Paul H. Sugarbaker* ein neues multimodales Therapiekonzept der Peritonealkarzinose vor. Dieses beinhaltete die Resektion möglichst aller makroskopischen Tumoranteile (zytoreduktive Chirurgie = CRS) und die Eliminierung der mikroskopischen Tumoranteile durch hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) direkt im Anschluss [38-40]. Dieses war für die Peritonealkarzinose das erste Therapiekonzept mit potentiell kurativem Ansatz. In den darauffolgenden Jahren änderte sich das Grundverständnis der Peritonealkarzinose als Krankheitsbild und der damit verbundenen Behandlungsoptionen. Heutzutage wird die Peritonealkarzinose abhängig von der auslösenden Entität als erste Manifestation einer lokalen Metastase oder als weiterer Progress des Tumorleidens im Sinne einer solitären Metastase verstanden [38, 41, 42].

Entscheidend für den Behandlungserfolg durch CRS und HIPEC ist die Auswahl der geeigneten Patienten. *Piso et al*. haben im Jahre 2008 folgenden Kriterien veröffentlicht, die vor der Stellung der Operationsindikation bei einer Peritonealkarzinose möglichst beachtet werden sollten [43]:

- Guter Allgemeinzustand des Patienten (Performance-Status nach WHO <2 und Fehlen von gravierenden kardiopulmonalen Erkrankungen)
- Fehlen von extraabdominaler Tumormanifestation
- Idealerweise das Fehlen von Lebermetastasen (außer bei wenigen kleinen, gut resektablen Metastasen)
- Fehlen von Gallengans- und/ oder Ureterstenosen
- Möglichst nicht mehr als eine Darmstenose
- Keine Separierung des Dünndarms durch Tumormassen
- Peritonealkarzinoseindex (PCI) < 20

Diese Kriterien sollten im Rahmen des Staging-Prozesses neben der diagnostischen Laparoskopie zur Zytologie-Diagnostik und Einschätzung und Exploration der Ausbreitung der peritonealen Tumormanifestation berücksichtigt werden. Die endgültige Indikationsstellung der operativen Therapie erfolgt nach Vorstellung des Kasus im interdisziplinären Tumorboard, wo individuell angepasste Therapiekonzepte für die Patienten empfohlen werden. Im Falle des Pseudomyxoma peritonei bleibt die primäre operative Therapie vordergründig Mittel der Wahl, da neoadjuvante Chemotherapie-Konzepte laut aktueller Literatur keinen Einfluss auf das rezidivfreie oder gesamte Überleben zeigen [22].

1.2.4.1 Zytoreduktive Chirurgie (CRS)

Zu Beginn der zytoreduktiven Operation wird eine mediane Laparotomie vom Xyphoid bis zur Symphyse des üblicherweise in Steinschnittlagerung gelagerten Patienten durchgeführt. Die Faszie wird in der Linea Alba bis auf das Peritoneum durchtrennt. Sodann wird das parietale lateral bis zum Retroperitoneum mobilisiert. Es folgt eine langstreckige Ureterolyse bis an das Blasentrigonum heran. Ventralseitig wird das Peritoneum vom Blasendach bis jenseits des Blasentrigonums abgelöst. Nun erfolgt die Eröffnung des peritonealen Sacks, um das Abdomen in seinen 4 Quadranten zur Beurteilung des Ausmaßes der peritonealen Tumormanifestation und somit der Operabilität exploriert. Des Weiteren wird evaluiert, ob die Ausdehnung der Peritonealkarzinose im Douglasraum eine Rektumresektion erforderlich macht. Das Ausmaß der peritonealen Manifestation pro Abdomenquadrant (siehe Abb. 4) wird anhand des Peritonealkarzinoseindex (PCI) nach *Sugabaker* erhoben [40, 44]. Je nach Ausdehnung des Tumorbefalls wird der Eingriff um eine multiviszerale Resektion erweitert. Um eine optimale

Zytoreduktion zu erreichen werden gegebenenfalls Resektionen an Leber, Pankreas, Zwerchfell, Omentum majus et minus, Milz, Dünn- und Dickdarm, Harnblase, Adnexe und Uterus sowie Lymphknoten intra- und retroperitoneal durchgeführt. Zudem wird das intestinale Konvolut systematisch, beginnend beim Treitz‘schen Band, auf Peritonealkarzinosemanifestationen durchmustert. Läsionen des mesenterialen Peritonealüberzugs werden durch partielle mesenteriale Peritonektomie saniert. Konfluierende lumenseitige Peritonealkarzinosemanifestationen werden *en bloc* mit dem betroffenen Darmsegment reseziert. Einzelne punktförmige Läsionen auf der Dünndarmoberfläche werden mit der Präparierschere abgetragen und der Defekt wird mit Vicryl-Einzelknopfnähten reserosiert. Bei Entnahme mehrerer auseinanderliegender Darmsegmente wird nicht selten von einer primären Rekonstruktion abgesehen. Diese erfolgt dann zweizeitig nach frühestens 48 Stunden. Sollte die Anlage eines Enterostomas erforderlich sein, erfolgt diese ebenfalls zweizeitig frühestens 48 Stunden nach HIPEC. Die Rationale hierfür ist, zum einen den Austritt von Zytostatika durch die Stomadurchtrittsstelle in die Bauchdecke im Rahmen der HIPEC und zum anderen eine Beeinträchtigung der Anastomosenheilung durch diese zytotoxischen Substanzen zu vermeiden [45].

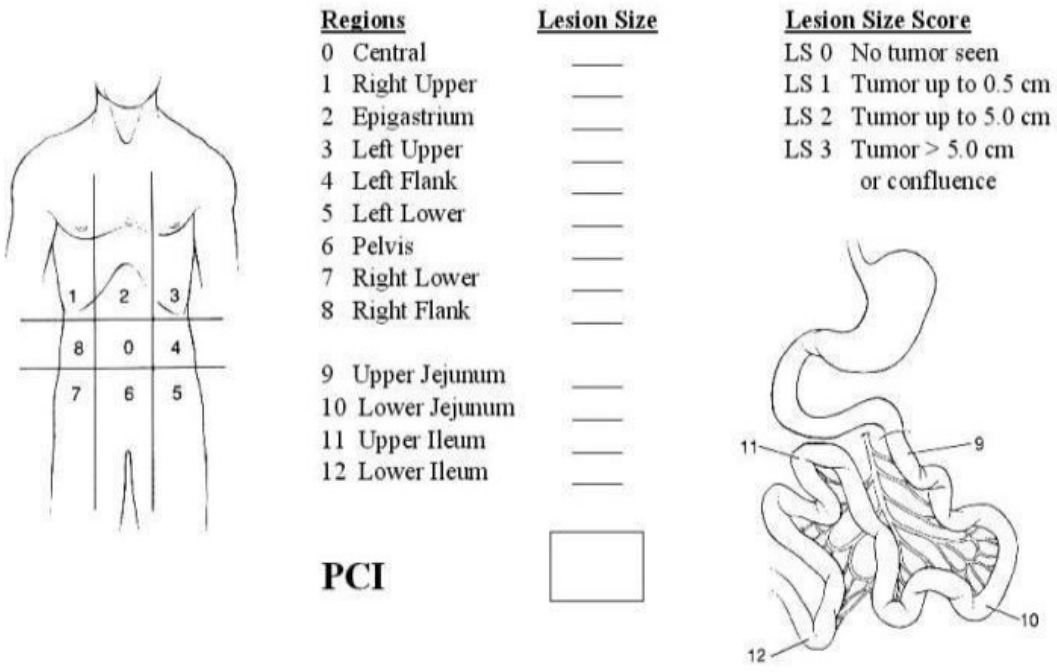

Abb. 4: Der *Peritoneal Cancer Index* (PCI)

Der Peritonealkarzinoseindex (1-39 Punkte) wird durch Addition der Läsionsgröße (LS 0-3) in allen 13 Regionen (0-12) bestimmt [40, 44].

Zur Objektivierung des Resektionsergebnisses erhebt der Operateur nach Abschluss der Zytoreduktion makroskopisch den *Completeness of Cytoreduction Score* (CC-Score) (Tab. 3). Hierbei handelt es sich auch um einen guten prognostischen Marker [40, 41, 44, 46].

Score	Definition	Kriterien
CC 0	Vollständig	Keine sichtbaren Tumorresiduen
CC 1		Tumorreste < 0,25 cm
CC 2	Unvollständig	Tumorreste > 0,25 cm bis < 2,5 cm
CC 3		Tumorreste > 2,5 cm

Tabelle 3: *CC-Score (Ausmaß der Zytoreduktion)* [40, 41, 44, 46]

1.2.4.2 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Nach Vollendung der zytoreduktiven Chirurgie erfolgt die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie mit dem Ziel, möglichst effektiv die im Bauchraum verbliebenen Tumorzellen zu eliminieren. Hierzu werden in aller Regel ein bis zwei Zu- und drei Ablaufdrainagen sowie zwei Temperatursonden intraabdominell platziert, über die die hypertherme Chemoperfusion des Abdomens durchgeführt bzw. gesteuert wird (siehe Abbildung 2). Eine Rollpumpe und ein Wärmetauscher dienen der Zirkulation und der Temperaturregulierung des Systems. Die HIPEC wird je nach Schema der ausführenden Klinik durchgeführt. Hierbei variieren die Applikationsform des Zytostatikums, die Dauer der Chemoperfusion und die verwendeten Substanzen. Zu den Applikationsformen zählen die offene und die geschlossene Technik. Bei der offenen HIPEC-Technik appliziert der Chirurg manuell im noch offenen Abdomen das Chemotherapeutikum. Bei der geschlossenen Technik wird das Chemotherapeutikum über die eingebrachten Drainagen (Abb. 5) ins bereits verschlossene Abdomen appliziert [47]. Die geschlossene HIPEC-Technik findet insgesamt aufgrund der geringeren Kontaminationsgefahr für die Operateure durch das geschlossene System häufiger Verwendung. Die HIPEC-Dauer variiert je nach eingesetzter Substanz, Tumorentität und internem Protokoll der Kliniken zwischen 60 und 120 Minuten bei Temperaturen von 39-44 Grad Celsius (°C) [48-50].

Die Auswahl der HIPEC-Medikamente hängt vor allem vom Primärtumor ab. Häufig eingesetzt werden Mitomycin C beim Pseudomyxoma peritonei, Cis-Platin bei Mesotheliom und Ovarialkarzinom und Oxaliplatin beim kolorektalen Karzinom. Bei einer vom Gastrointestinaltrakt ausgehenden Peritonealkarzinose wird oft eine bidirektionale HIPEC mit gleichzeitiger intravenöser Applikation von 5-Florouracil und Leucovorin durchgeführt [48, 51, 52].

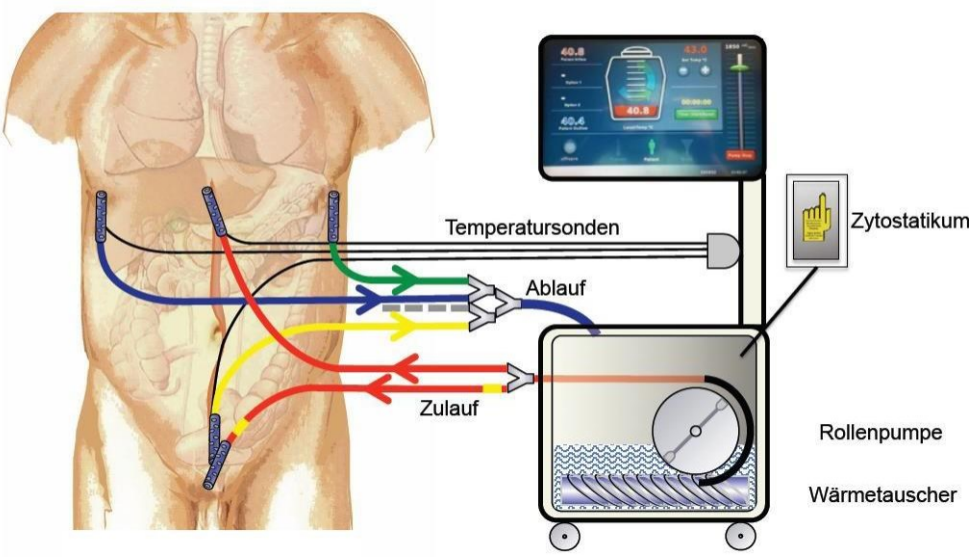

Abbildung 5: Schema der Drainagen und Temperatursonden bei HIPEC. Die Chemotherapielösung wird extrakorporal erwärmt und in einem geschlossenen System durch das Abdomen zirkuliert. Die Temperatursonden ermöglichen eine optimale intraabdominale Temperatur von 42°C. (Mit freundlicher Genehmigung der Firma Kardialgut, http://www.kardialgut.de/)

Die Rationale hinter der lokalen Applikation der Zytostatika im Abdomen ist, dass diese bei der erhöhten Temperatur viel höhere Wirkkonzentrationen im Zielgewebe, als durch die systemische Applikation erreichen können. Die Konzentrationsunterschiede in der Abdominalhöhle im Vergleich zum Plasma wurden beispielsweise bei Mitomycin C mit 30:1 beschrieben [53]. Diese Kombination aus Hyperthermie und Zytostatika führt zu einer höheren Aufnahmerate der applizierten Medikamente in die Tumorzellen. Je nach verwendeter Substanz können Eindringtiefen von bis zu 2,5mm im Gewebe erreicht werden. Darüber hinaus kann sich die zytotoxische Wirkung der Chemotherapeutika intensivieren ohne das eigene karzinogene Potential dieser zu erhöhen. Diese Zytotoxizität wird ebenfalls indirekt durch die Temperaturen von 40,5 bis 43 °C durch Apoptoseinduktion in Zellen des menschlichen Organismus hervorgerufen [47, 54]. Ein weiterer Aspekt der lokalen Nutzung der Hyperthermie ist die im Tiermodell und in-vitro beobachtete höhere Hitzeempfindlichkeit von Tumorzellen im Vergleich zu nicht entarteten Normalzellen [55, 56]. Die weniger gut durchbluteten Tumorareale während der Hyperthermie zeigen besondere Hitzeempfindlichkeit. Hier kann die Hyperthermiebehandlung durch die

mangelnde Gewebsperfusion und somit geringeren Abstrom von Wärme höhere Temperaturen als im gesunden Gewebe und somit potenzielle zytotoxisch Wirkung erreichen [57].

1.2.5 Nachbehandlung

Die postoperative Betreuung aller HIPEC-Patienten erfolgt in den ersten 48h obligat auf der Intensivstation. Hierbei ist auf die möglichen toxischen Nebenwirkungen der Chemotherapie (Gerinnungsstörung, Lungenödem, Knochenmarkdepression etc.) neben der standardisierten Überwachung aller Vital- und laborchemischen Parameter zu achten. Bei gutem Allgemeinzustand der Patienten (hämodynamische Stabilität, ausreichende Analgesie etc.) werden sie nach wenigen Tagen auf die Normalstation verlegt. Die Mobilisierung unter adäquater Analgesie sowie der Kostaufbau, ggf. nach initialer parenteraler Kalorienzufuhr abhängig vom Operationsausmaß, werden möglichst rasch durchgeführt, damit die Patienten aktiv am Genesungsprozess teilnehmen.

Eine Generelle Empfehlung zu den Nachsorgeintervallen beim Pseudomyxoma peritonei gibt es nicht, die Nachsorge richtet sich in der Regel nach der zugrundeliegenden Entität. Die Nachsorge der Patienten erfolgt im Anschluss an die Operation in unserem Hause quartalsweise in den ersten 2 postoperativen Jahren. Ebenso erfolgt die postoperative Vorstellung des Kasus im interdisziplinärem Tumorboard. Danach werden die zeitlichen Abstände der systemischen Tumornachsorgen in aller Regel verdoppelt. Aufgrund des hohen Rezidivrisikos auch nach stattgehabter CRS und HIPEC ist gerade beim PMP eine vigilante Tumornachsorge sehr wichtig. Die Tumornachsorge beinhaltet die gründliche klinische Untersuchung der Patienten sowie die Laborkontrolle der Tumormarker und die Durchführung von bildgebender Diagnostik (meistens mittels Computertomographie und Sonografie).

1.3 Morbidität und Mortalität

In Anbetracht der umfangreichen, langandauernden und hochkomplexen operativen Therapie bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose (so auch beim Pseudomyxoma peritonei) sind in der Literatur postoperative Morbiditätsraten

von 25 bis 60% und Mortalitätsraten von 2 bis 10% beschrieben. Bei Durchführung dieser operativen Therapie an spezialisierten viszeralonkologischen Zentren kann aufgrund der höheren Anzahl an durchgeführten HIPEC-Operationen und der damit steigenden Lernkurve diese Raten deutlich gesenkt werden [58]. Mit steigender Komplikationsrate korreliert das Ausmaß der Resektion, die Dauer der Operation, die Höhe des PCI sowie das Vorhandensein von Voroperationen [59]. Zudem gilt der PCI auch als prognostischer Faktor. Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen zählen Anastomoseninsuffizienzen, Darmfisteln, Stumpfleckagen, Abszesse, Blutungen und Wundheilungsstörungen [48, 60]. Die Resorption eines erheblichen Anteils des Chemotherapeutikums über das Bauchfell in den systemischen Kreislauf führt öfter zu systemischen toxischen Nebenwirkungen, insbesondere an Knochenmark und Nieren. Dieser unerwünschte Effekt ist dabei nicht vom Ausmaß der Peritonektomie abhängig. Als häufigste systemische Nebenwirkungen werden Nephrotoxizität mit 16-19% und Hämatotoxizität mit 14-20% beschrieben [59]. Die Häufigkeit einer toxischen Morbidität nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC beträgt 20-26%. Pulmonale Komplikationen zählen ebenso zu den häufigen nicht operativen Komplikationen [43, 59]. Die Komorbiditäten von Patienten über 65 Jahren können zu erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsraten führen, dennoch gilt das höhere Lebensalter bei adäquatem Allgemeinzustand (ECOG besser 2) nicht als Kontraindikation für die HIPEC [61, 62]. Die Komplikationsraten nach einer HIPEC-Therapie werden mit denen einer Whipple`schen Operation verglichen und bewegen sich damit im Rahmen von vergleichbaren großen viszeralchirurgischen Eingriffen [48]. Eine vorübergehende erhebliche Einschränkung der Lebensqualität und ein länger andauernder Krankenhausaufenthalt sind daher keine überraschenden Folgen dieses Eingriffs. Beschrieben wird allerdings bei den meisten Patienten das Erreichen des präoperativen Ausgangsniveaus an Lebensqualität nach 3 bis 4 Monaten [63]. Bei vielen Patienten kann die Lebensqualität im Vergleich zum präoperativen Niveau sogar längerfristig gesteigert werden [59, 63, 64].

1.4 Prognose und Rezidivtherapie

Die Prognose des Pseudomyxoma peritonei hängt eng mit der histopathologischen Klassifikation und Patientenselektion zusammen. Das 10-Jahres Überleben nach Durchführung von zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC

bei Patienten mit niedriggradigen Neoplasien/DPAM ist 63%, verglichen mit einem 10-Jahres Überleben von 40,1% bei Patienten mit hochgradigen Neoplasien/PMCA und 0% bei Patienten mit hochgradigen Neoplasien mit Siegelringzellen [9]. In den meisten veröffentlichten Arbeiten wird die Selektion der zu operierenden Fälle als einer der Hauptfaktoren zum Erzielen dieser erfolgversprechenden Ergebnisse betrachtet. Trotz der variierenden Daten in der Literatur präsentieren sich die Langzeit-Ergebnisse der HIPEC-Patienten beim PMP als vorteilhaft gegenüber Patienten mit alleiniger Tumorresektion ohne HIPEC [9, 31, 48, 65-68].

Trotz initial erfolgreicher Zytoreduktion mit kurativen Ergebnissen, weisen Pseudomyxoma peritonei Patienten Rezidivraten von bis zu 45% im Verlauf auf. Die Therapieansätze solcher Rezidive sind noch nicht ausreichend erforscht, so dass kein genereller Konsens zur Rezidivtherapie vorliegt. Prinzipiell ist es nach individueller Abwägung weiterhin möglich, eine Wiederholung der zytoreduktiven Operation durchzuführen. Die Daten hierzu zeigen, dass solche Patienten 10-Jahres Überleben von bis zu 67,9% erreichen können und insgesamt eine bessere Prognose als mit einer alleinigen palliativen Chemotherapie haben [69].

1.5 Ziele dieser Arbeit

Ziel dieser Dissertation ist die Evaluation der perioperativen Behandlungsverläufe im Management der weit fortgeschrittenen Peritonealkarzinose auf dem Boden eines Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs mit entsprechenden individualisierten Behandlungskonzepten. Ebenso wird untersucht, inwieweit sicher das gewählte Behandlungsverfahren hinsichtlich der histologischen Klassifikation der primären Appendixneoplasie, der präoperativen radiologischen Diagnostik und der Höhe des PCIs auf den Behandlungserfolg auswirkt.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenerfassung

Im Zeitraum vom 01.01.2010 bis 31.12.2021 haben 123 Patienten der Klinik für Allgemein,- Viszeral- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Düsseldorf eine operative Therapie im Sinne einer Zytoreduktion und anschließender HIPEC-Perfusion mit kurativem Behandlungsziel erhalten. Aus dem Gesamtkollektiv der Patienten identifizierten und analysierten wir ein Kollektiv von 22 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs (17,9 % des gesamten Patientenkollektiv), bei denen besonders hohe PCI-Werte festgestellt wurden. Viele dieser Patienten wurden auf Grund des hohen PCI zuvor in anderen Krankenhäusern als inoperabel eingestuft und daher an unser Zentrum verwiesen

Eingeschlossen wurden alle erwachsenen, einwilligungsfähigen Patienten (>18 Jahre), die aufgrund einer ausgeprägten Peritonealkarzinose auf dem Boden eines Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs eine erweiterte chirurgische Therapie im Sinne multiviszeraler Resektionen mit Erreichen einer vollständigen Zytoreduktion (CC0-CC1) erhalten hatten. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen eine HIPEC-Therapie bei anderen Tumorentitäten oder in palliativer Intention durchgeführt wurde. Alle eingeschlossenen Patienten wurden präoperativ im interdisziplinären Tumorboard vorgestellt, wo die Indikation zur Operation gemeinsam mit den verschiedenen Fachdisziplinen gestellt wurde.

Die pseudonymisierte, retrospektiv geführte Excel-Tabelle (Microsoft Office Professional Plus 2016) wurde aus den vorhandenen Krankenunterlagen erstellt und vom Verfasser fortgeführt und aktualisiert. Einschlusskriterium für die Überlebensanalyse war das Vorhandensein eines Follow-up von mindestens 3 Monaten.

Folgende klinisch-pathologische Parameter wurden zur Analyse erhoben:

- Alter zur Zeit des Eingriffs
- Geschlecht
- Datum des Eingriffs
- Dauer des Intensivstation-Aufenthaltes
- Ausmaß der chirurgischen Therapie
- Histologische Tumorentität

- TNM-Klassifikation (Tumorgröße, Lymphknoten und Fernmetastasen) analog der 8. Ausgabe der UICC
- Tumor-Grading
- Postoperative Komplikationen
- Präoperative Bildgebung
- Radiologischer PCI
- Chirurgischer PCI
- HIPEC-Zytostatika
- HIPEC-Dauer
- Rezidivraten und –lokalisation
- Daten der Follow-up-Untersuchungen
- Todesdaten

Die Studie wurde im Einklang mit der Declaration of Helsinki und einem positiven Ethikvotum zur retrospektiven Datenerhebung und –analyse des Ethikkomitees der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Studien-Nr.: 2020-1188) durchgeführt.

2.2 Software

Die Erhebung der Patientendaten erfolgte mittels Microsoft Excel 2016. Zur statistische Bearbeitung und Auswertung der Daten wurden SPSS (Release 27.0 Inc. Chicago, USA) und GraphPad Prism 6 (La Jolla, CA, USA) verwendet. Die Textverfassung dieser Dissertation wurde mit Microsoft Word 2016 durchgeführt. Die Bibliographie wurde mittels EndNote X8 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie und Statistik

Zwischen Januar 2010 und Dezember 2021 wurden an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie insgesamt 22 Patienten aufgrund einer ausgedehnten Peritonealkarzinose auf dem Boden eines Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs mittels vollständiger Zytoreduktion mit anschließender HIPEC behandelt. Der intraoperativ erhobene PCI-Wert lag mit einem Median von 26 (*range*: 8-35) deutlich über dem der gängigen Literatur genannten Cut-off. Hierbei handelte es sich um 10 Frauen (45,5%) und 12 Männer (54,5%) mit dem Geschlechtsverhältnis von 0,8:1. Das untersuchte Patientenkollektiv hatte im Median ein Alter von 58,5 Jahren (*range*: 33-67 Jahre) zum Zeitpunkt der Operation. Die Dauer des stationären Aufenthaltes der Patienten betrug im Durchschnitt 43 Tage (*range*: 13-300 Tage), wobei der durchschnittliche postoperative Aufenthalt auf der chirurgischen Intensivstation 6 Tage war (*range*: 2-55 Tage). Die definierten Einschlusskreterien für die Analyse des Überlebens waren bei allen Patienten gegeben. Bei einer durschschnittlichen Follow-up-Periode von 34,68 Monaten (*range*: 5-131 Monate) verstarben 8 Patienten. Der Durchschnitt der Gesamtüberlebensdauer lag bei 34,68 Montaen (*range*: 5-131 Monate). Die klinisch-pathologischen Parameter, die als Ein- und Auschlusskriterien der vorliegenden Dissertation definiert wurden, sind in Tabelle 4 dargestellt. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten im Rahmen der operativen Therapie eine erweiterte Resektion im Sinne einer Mlutiviszeralresektion. Das breite Spektrum der durchgeführten chirurgischen Prozeduren ist in Tabelle 5 dargestellt. Die statistische Auswertung der erhobenen Parameter beinhaltete die Korrelationsprüfungen der einzelnen Parameter vorerst miteinander (Konfidenzintervalle nach Spearman-Rho) und im Anschluss mit den Überlebensdaten der Patienten (Kaplan-Meier Methode).

Alter		
Median (range)		58,5 (33-76)
	n	**%**
Geschlecht		
männlich	12	54,54%
weiblich	10	45,45%
Appendixneoplasie		
LAMN/ HAMN	11	50%
Muzinöses Adenokarzinom	11	50%
Resektionsstatus (CC-Score)		
CC 0/ CC 1	22	100%
CC 2/ CC 3	0	0%
HIPEC-Zytostatikum		
Oxaliplatin	20	90,9%
Mitomycin c	2	9,09%
Grading		
Low grade	11	50%
High grade	11	50%
Intensivstation-Aufenthalt		
≤ 3 Tage	9	40,90%
> 3 Tage	13	59,09%

Tabelle 4: Klinisch-pathologische Parameter der untersuchten Patienten mit Pseudomyxoma peritonei appendikalen Ursprungs und HIPEC-Therapie

Chirurgischer Eingriff	Anzahl der Patienten (%)
Totale parietale Peritonektomie	22 (100%)
Subtotale viszerale Peritonektomie	22 (100%)
Zwerchfellteilresektion und –Rekonstruktion beidseits	22 (100%)
Ureterolyse beidseits	22 (100%)
Radikale Omentektomie des Omentum majus und Omentum minus	22 (100%)
Radikale retroperitoneale Lymphadenektomie (pelvin, parailiacal, paraaortal, paracaval, interaortocaval)	22 (100%)
Offene Thoraxdrainagen beidseits	22 (100%)
Cholezystektomie	16 (72,7%)
Splenektomie	8 (36,3%)
Leberteilresektion	8 (36,3%)
Pankreasteilresektion	4 (18,2%)
Magenteilresektion	2 (9,1%)
Subtotale Kolektomie	13 (59,1%)
Kolonsegmentresektion (Hemikolektomie rechts oder links gegebenenfalls erweitert)	5 (22,7%)
Tiefe anteriore Rektumresektion	5 (22,7%)
Dünndarmsegmentresektion	13 (59,1%)
Stoma-Anlage (endständig oder protektiv)	8 (36,3%)
Harnblasenteilresektion	11 (50%)
Suprapubischer Blasenkatheter	12 (54,5%)
Radikale Hysterektomie mit Adnektomie beidseits	4 (18,2%)
Ovarektomie beidseits	3 (13,6%)
Teilresektion der Bauchdecke	1 (4,5%)
Teilresektion eines Ureters	1 (4,5%)

Tabelle 5: Spektrum der durchgeführten Resektionen während der Zytoreduktion

Zur Analyse der postoperativen Komplikationen wurde die Clavien-Dindo Klassifikation angewendet. Hierbei steht nicht die Komplikation an sich im Mittelpunkt, sondern die Art der erforderlichen Therapie, die benötigt wird, um diese Komplikation zu beherrschen. Zusammengefasst erfolgt mittels dieser Klassifikation eine Graduierung der aufgetretenen postoperativen Komplikationen (Grad I-V) anhand deren Schwere. Demnach ist die Therapie bei Grad I Komplikationen weniger aufwendig bzw. komplex, während eine vital bedrohliche Grad IV Komplikation einer aufwendigen intensivmedizinischen oder operativen Therapie bedarf. Grad V Komplikationen sind gleichbedeutend mit dem Tod des Patienten [70]. In der Literatur werden die Grade I-II als niedriggradige, die Grade III-V als

hochgradige Komplikationen bezeichnet. In der Tabelle 6 zeigen sich die verschiedenen Grade dieser Klassifikation.

Grad der Komplikation	Definition
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf jedoch ohne notwendigen Einsatz pharmakologischer, chirurgischer, radiologischer oder endoskopisch-interventioneller Therapie. Einsatz von Elektrolyten, Antpyretika, Antiemetika, Diuretika und Physiotherapie erlaubt. Zu dieser Gruppe gehören Wundinfektionen, die am Patientenbett eröffnet werden.
Grad II	Notwendiger Einsatz einer pharmakologischen Therapie mit anderen Medikamenten als die bei Grad I erlaubte Medikamente
Grad III	Notwendiger Einsatz einer Intervention chirurgisch, radiologisch oder endoskopisch a) unter Lokalanästhesie b) unter Allgemeinanästhesie
Grad IV	Vitalbedrohliche Komplikation mit notwendigem Einsatz intensivmedizinischer Behandlung a) Versagen eines Organs b) Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten

Tabelle 6: Clavien-Dindo-Klassifikation für postoperative Komplikationen [70]

Die Auswertung der postoperativen Komplikationen des Gesamtkollektivs zeigte das Vorliegen niedriggradiger Komplikationen (Grad I-II) in 15 Fällen (68,2 % des Gesamtkollektivs). Hochgradige Komplikationen traten in den restlichen 7 Fällen auf (31,8 % des Gesamtkollektivs), wobei nur einer der 7 Fälle eine Grad IV Komplikation hatte. Eine Grad V Komplikation lag nicht vor.

3.2 Der radiologische PCI

Neben den intraopeativ erhobenen PCI-Werten wurde mit Hilfe einer verblindeten, fachärztlich-radiologischen retrospektiven Auswertung aus dem Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des Universtitätsklinikums Düsseldorf der Peritonealkarzinoseindex in der präoperativen Bildgebung von 20 der in dieser Arbeit inkuldierten Patienten nach dem PCI-Schema erhoben. Die intraoperativ erhobenen PCI-Werte der 20 Patienten lagen im Durchschnitt bei 24,91. Die präoperativ radiologisch erhobenen PCI-Werte derselben Patienten lagen im Durchschnitt bei 17,63. Statistisch zeigte sich in der Abb. 6 eine klare signifikante Korrelation der beiden Indizes bei p= 0,032 (Konfidenzintervalle nach Spearman-Rho).

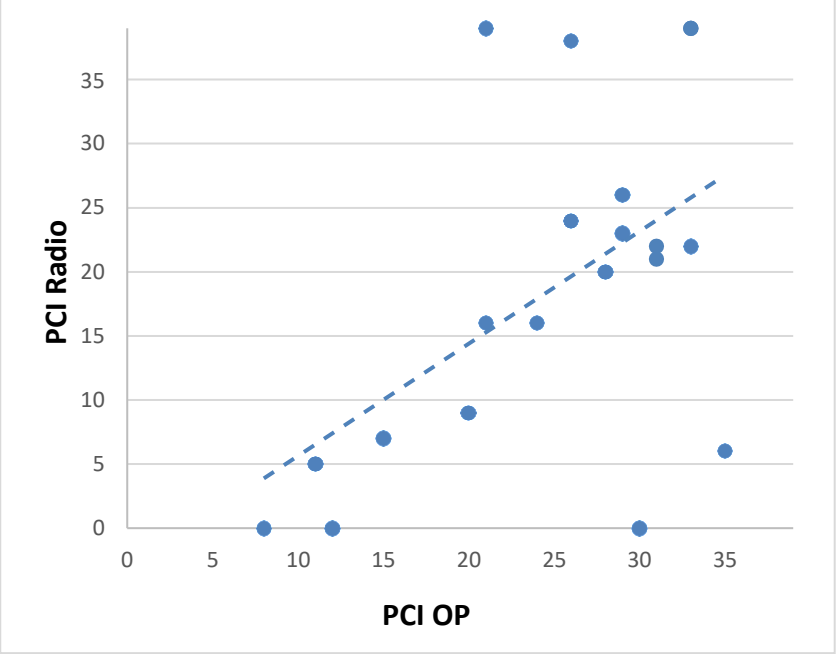

Abb. 6: Darstellung der Korrelation der radiologischen und operativen PCI-Werte mit entsprechender Ausgleichsgerade. P=0,032 (Spearman-Rho)

3.3 Einfluss des operativ erhobenen PCI auf die Hospitalisierungsdauer

Die Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes der in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten betrug im Durchschnitt 43 Tage, im Median 26 Tage (*range*: 13-300 Tage). Die Auswertung dieser Daten in Korrelation zum intraoperativ erhobenen PCI-Wert zeigte wie in Abb. 7 keine signifikante Korrelation beider Variablen (p= 0,264 (Konfidenzintervalle nach Spearman-Rho)).

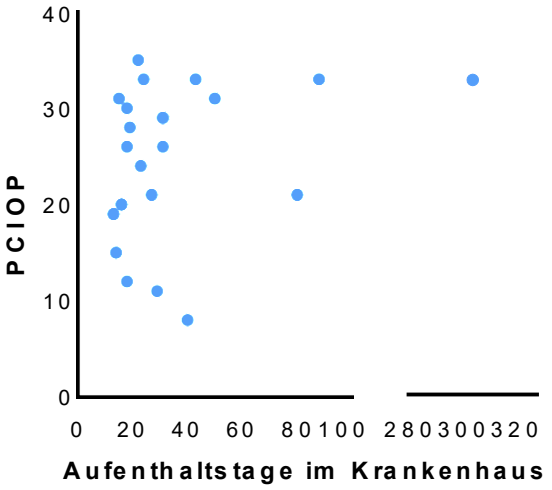

Abb. 7: Darstellung der fehlenden Korrelation der operativen PCI-Werte mit den Aufenthaltstagen im Krankenhaus. P= 0,264 (Spearman-Rho**)**

Der postoperative Aufenthalt auf der chirurgischen Intensivstation im Anschluss an die operative Therapie oder bei aufgetretenen intensivpflichtigen Morbiditäten war im Durchschnitt 6 Tage (*range*: 2-55 Tage). Auch hier ergab die Auswertung keine signifikante Korrelation dieser Daten mit den intraoperativ erhobenen PCI-Werten (p= 0,172 (Konfidenzintervalle von Spearman-Rho)), wie in Abb. 8 dargestellt.

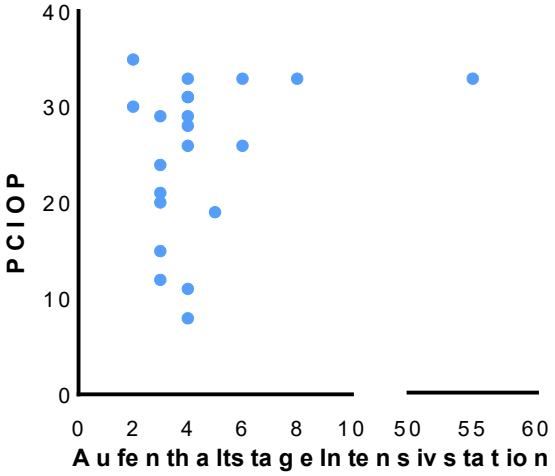

Abb. 8: Darstellung der fehlenden Korrelation der operativen PCI-Werte mit den Aufenthaltstagen auf der Intensivstation. P= 0,172 (Spearman-Rho)

3.4 Überlebensanalysen

3.4.1 Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom intraoperativ sowie radiologisch erhobenen PCI

Insgesamt erfüllten alle Fälle (n=22) die Kriterien zum Einschluss in die Analyse des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit vom intraoperativ und radiologisch erhobenen PCI. Die Abb. 9 und Abb. 10 zeigen die grafische Darstellung der entsprechenden Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens in Relation zu den beiden PCI-Scores. Die Abb. 11 zeigt die grafische Darstellung der Kaplan-Meier-Analyse des Rezidiv-freien Überlebens in Abhängigkeit vom intraoperativ erhobenen PCI.

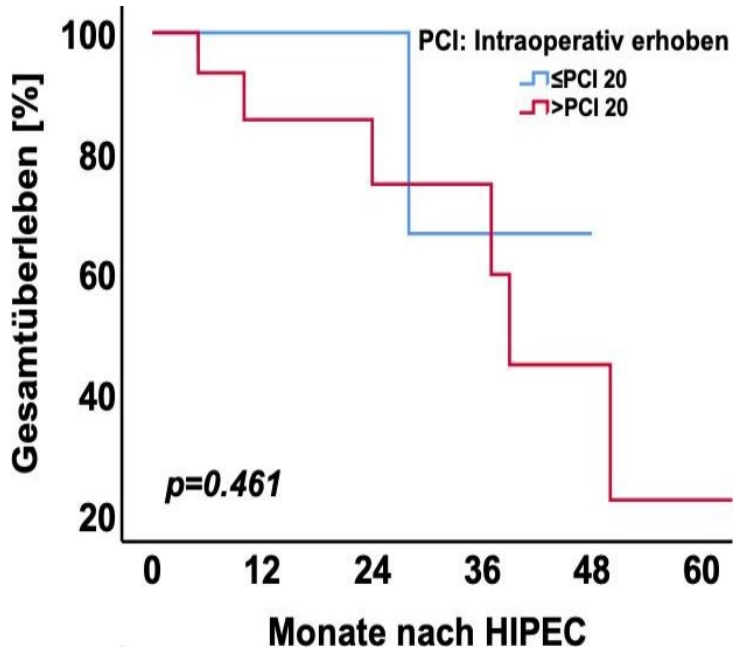

Abb. 9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum intraoperativ erhobenem PCI. Ein hoher intraoperativer Peritonealkarzinoseindex (PCI>20) korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse nicht signifikant (p= 0,461) mit dem Gesamtüberleben.

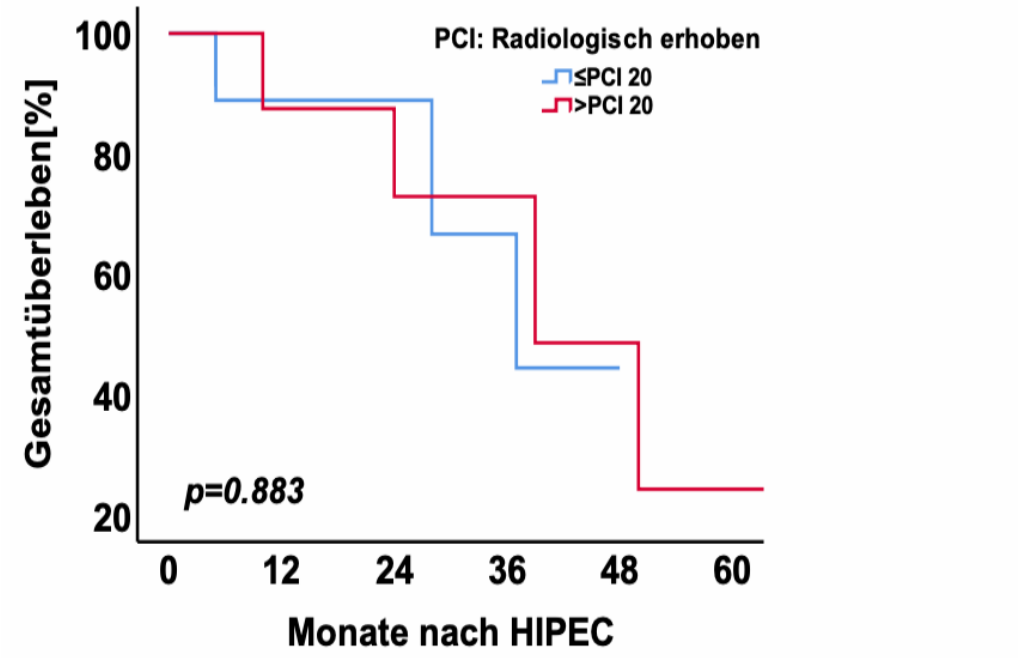

Abb. 10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum radiologisch erhobenem PCI. Ein hoher radiologischer Peritonealkarzinoseindex (PCI>20) korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse nicht signifikant (p= 0,883) mit dem Gesamtüberleben.

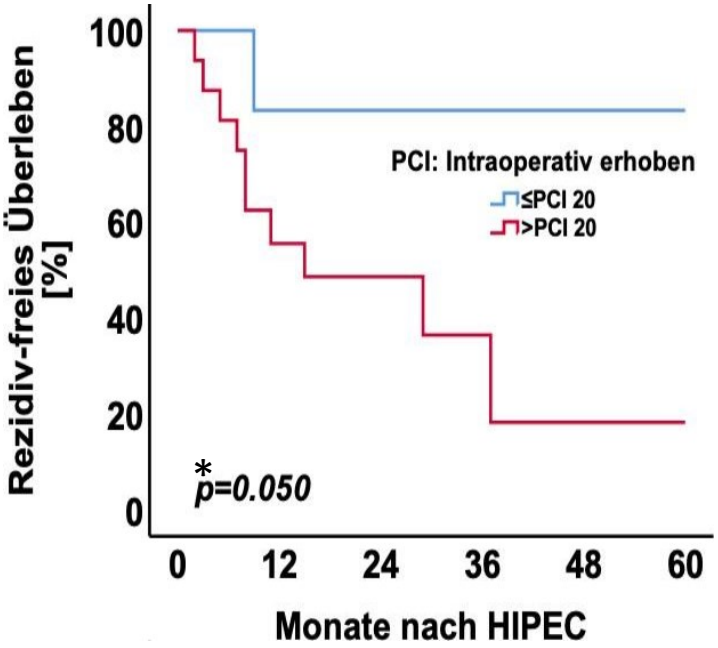

Abb. 11: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidiv-freien Überlebens aller Patienten relativ zum intraoperativ erhobenem PCI. Ein hoher intraoperativer Peritonealkarzinoseindex (PCI>20) korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse signifikant (**p= 0,05**) mit dem Rezidiv-freien Überleben.

3.4.2 Überlebensanalyse in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht der Patienten

Insgesamt sind alle Fälle (N=22) bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht auswertbar. Die Abb. 12 und Abb. 13 zeigen die grafische Darstellung der entsprechenden Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens in Relation zu den beiden Faktoren.

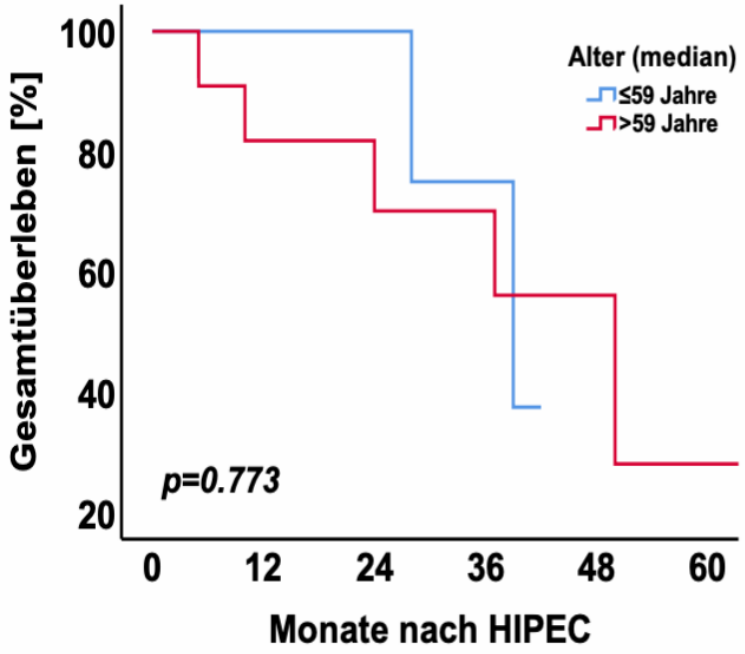

Abb. 12: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum Alter zum Zeitpunkt der Operation. Ein Alter (Alter>59) korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse nicht signifikant (p= 0,773) mit dem Gesamtüberleben

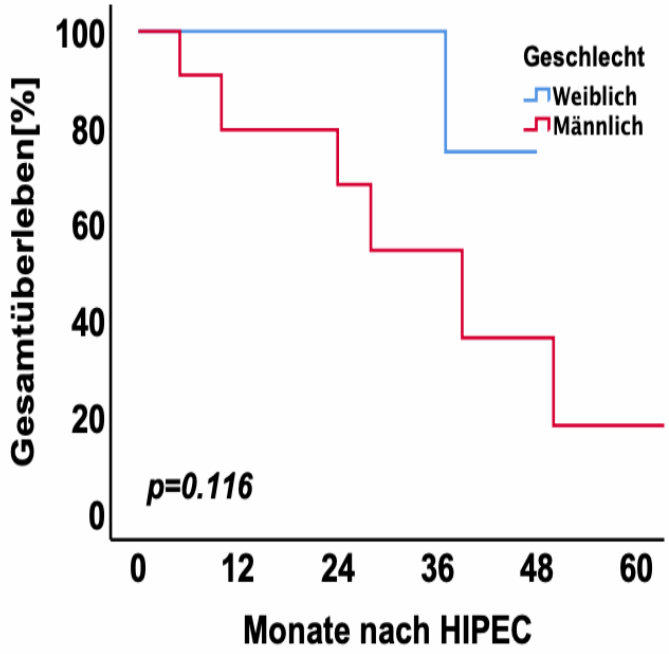

Abb. 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum Geschlecht. Das Geschlecht korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse nicht signifikant (p= 0,116) mit dem Gesamtüberleben.

3.4.3 Einfluss des Tumor-Grading auf das Gesamtüberleben

Bei 50% der Patienten (n=11) zeigten sich Rezidive im weiteren Follow-up. In diesem Kollektiv war nach endgültiger histopathologischer Untersuchung mittels TNM-Klassifikation (8. Ausgabe der UICC) bei 72,7% der Patienten (n=8) das PMP als hochgradig, bei 27,2% (n=3) als niedriggradig eingestuft. Statistisch zeigte sich hiernach eine signifikante Korrelation des Tumor-Grading mit dem Auftreten eines Rezidivs (p= 0,034 nach Spearman-Rho). Die Abb. 14 zeigt die grafische Darstellung der entsprechenden Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens in Relation zum Tumor-Grading.

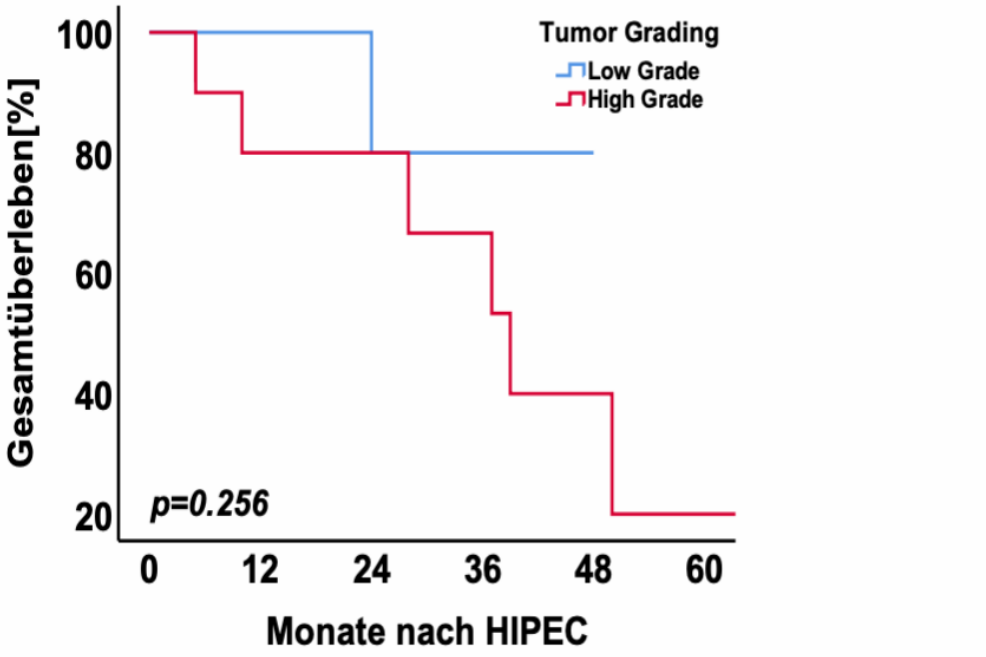

Abb. 14: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zum Tumor Grading. Das Tumor Grading korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse nicht signifikant (p= 0,256) mit dem Gesamtüberleben.

3.4.4 Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom postoperativen Aufenthalt auf der chirurgischen Intensivstation (ICU)

Insgesamt sind alle Fälle (n=22) bezüglich des Gesamtüberlebens in Abhängigkeit von der postoperativen Verweildauer auf der chirurgischen Intensivstation (ICU) auswertbar. Die Abb. 15 zeigt die grafische Darstellung der entsprechenden Kaplan-Meier-Analysen des Gesamtüberlebens in Relation zur Dauer dieses Aufenthaltes.

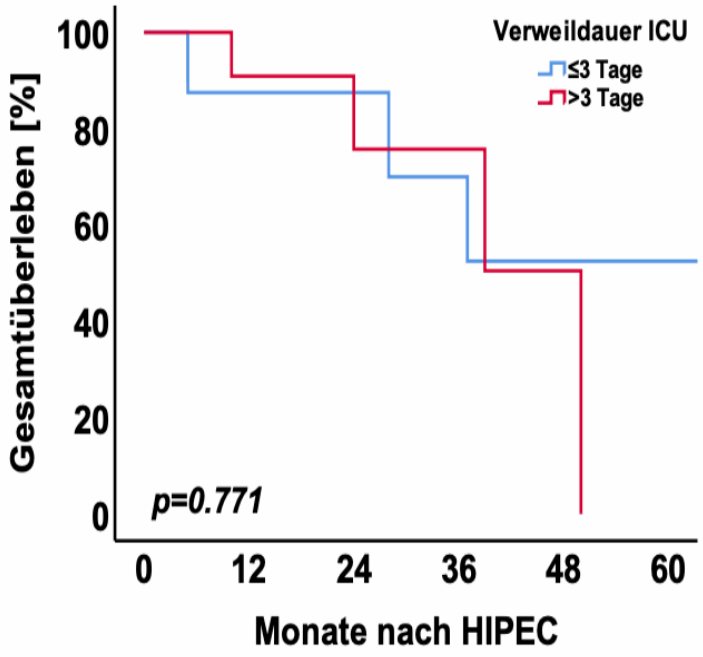

Abb. 15: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aller Patienten relativ zur Dauer des postoperativen Aufenthaltes auf der chirurgischen Intensivstation (ICU). Eine längere Verweildauer auf der Intensivstation (> 3 Tage) korrelierte in der univariaten Überlebensanalyse nicht signifikant (p= 0,771) mit dem Gesamtüberleben

4 Diskussion

Als Pseudomyxoma peritonei (PMP) oder Gallertbauch bezeichnet man ein äußerst seltenes Krankheitsbild (Inzidenz von ca. 0,1-0,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr), das durch muzinöse, diffus peritoneal lokalisierte Manifestationen sowie von muzinösem Aszitis begleitete Entität gekennzeichnet ist [10, 11]. Die über lange Zeit uneinheitliche Terminologie hat neben dem seltenen Auftreten sowie der unterschiedlichen Ätiologie die Festlegung einer Therapiestrategie erschwert [22]. Historisch wurde das PMP als eine klinische Manifestation einer unheilbaren, nur palliativ zu behandelnden Krebserkrankung mit äußerst kurzer Überlebensrate angesehen [37, 71, 72].

Die Einführung des individuell angepassten multimodalen Behandlungskonzeptes der Peritonealkarzinose, bestehend aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) durch den amerikanischen Chirurgen *Sugarbaker* in den neunziger Jahren des 20. Jahrhunderts, besserte die Prognose in signifikantem Maße [8, 73]. Besonders das Pseudomyxoma peritonei zeigte ein gutes Therapieansprechen mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von zum Teil über 70% in selektiven Patientenkollektiven [9].

In der vorliegenden Arbeit wurden die Behandlungsdaten von 22 Patienten mit stark ausgedehntem Pseudomyxoma Peritonei appendikalen Ursprungs retrospektiv ausgewertet, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2021 an der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätklinikums Düsseldorf mittels vollständiger Zytoreduktion (CC0-CC1) mit anschließender HIPEC behandelt wurden. Hierbei wurden verschiedene klinisch-pathologische Faktoren mit besonderer Betrachtung des Peritonealkarzinoseindex (PCI) mit den Überlebensdaten der Patienten korreliert.

Der PCI gewann in den letzten Jahren zunehmend an Stellenwert im multimodalen Therapiekonzept als Prädiktor der Operabilität, postoperativer Komplikationen und als Prognosemarker [59]. Der PCI ist vor allem als intraoperative Beschreibung der Tumorausdehnung zu verstehen. Eine klinische Nutzung des PCI kann also erst nach Durchführung einer chirurgischen Exploration erfolgen. Im Falle eines ausgeprägten Befundes ist eine Laparoskopie zudem meist nicht möglich bzw. nicht sicher

aussagekräftig, was wiederum eine invasive Diagnostik mittels Laparotomie notwendig macht. Bei den besonders hohen intraoperativ erhobenen PCI-Werten (Median 26) des hier untersuchten Gesamtkollektivs wäre somit eine präoperative einschätzung des PCI sinnvoll. Somit war ein Ziel der vorliegenden Arbeit, eine effeziente aber möglichst weniger invasive Aussage über die Tumorausdehnung bzw. die Prognose durch das Hinzuziehen der bereits präoperativ durchgeführten radiologischen Diagnostik zu erzielen.

Zusätzlich zu den klassisch intraopeativ erhobenen PCI-Werten wurde verblindet fachärztlich-radiologisch eine retrospektive Auswertung der präoperativen Bildgebung hinsichtlich der peritonealen Tumorausbreitung von 20 der in dieser Arbeit rekrutierten Patienten (n=22) nach demselben PCI-Schema erhoben. Hiernach wurde ein radiologischer PCI errechnet und in dieser Arbeit als neuer präoperativer Marker eingeführt. Dieser klinisch relevante radilogische Index wurde bislang in der Literatur kaum erforscht bzw. abgebildet. Es zeigte sich eine signifikante Korrelation ($P< 0,01$) zwischen den operativen und radiologischen PCI-Werten, wenn auch der radiologische PCI miest geringer as der intraoperative PCI ausfiel. In der Arbeit von Ahmed et. al wurde darüber hinaus gezeigt, dass ein radiologischer PCI-Wert < 20 mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für eine komplette Zytoreduktion (CC0, CC1) korreliert [74]. In der Arbeit von Hotta et. al wurde ein radiologischer PCI mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erstellt. Dieser zeigte eine signifikante Korrelation höherer radiologischer PCI-Werte mit kürzeren Rezidiv-freien Überlebensraten [75]. Die vorliegende Arbeit konnte anhand der eruierten PCI-Daten „operativ und radiologisch“ die signifikante Korrelation beider PCI-Indices zeigen ($p= 0,032$).

Die vorliegende Arbeit untersuchte weiter, ob der intraoperativ erhobene PCI einen Einfluss auf die Hospitalisierungsdauer oder auf die Dauer der Behandlung auf der chirurgischen Intensivstation hatte. Die Ergebnisse zeigen keine signifikante Korrelation zwischen Höhe des PCI und längerer Hospitalisierungsdauer ($p= 0,264$) bzw. längerer intensivmedzinischer Behandlung ($p= 0,172$). Dies wiederspricht den Erwartungen, da in frühren Arbeiten eine signifikante Korrelation des PCI mit den postoperativen Morbiditäten und Mortalitäten und der damit verbundenen längeren Behandlungsdauer im stationären Rahmen beschrieben wurde [76]. Diese Diskrepanz mag auch der geringen Größe unseres Kollektivs dieser seltenen Erkrankung geschuldet sein. An dieser Stelle ist auch zu erwähnen, dass die

Auswertung der postoperativen Morbidität des Gesamtkollektivs trotz der hohen PCI-Werte (Median 26) anhand der Clavien-Dindo Klassifikation hochgradigge Komplikationen (Grad III-V) nur in 31,8 % gezeigt hat. In der aktuellen Literatur sind Angaben zu den Komplikationen nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC gemäß der Clavien-Dindo Klassifikation selten. Verschiedene Studien beschreiben vergleichbare Raten an hochgradiggen Komplikationen (Grad III-V) in 24-38% der Fälle [9, 77-80]. Jedoch liegen in diesen Studien die medianen PCI-Werte (11-17) in deutlich geringern und damit prognostisch günstigeren Bereichen.

Die Überlebensdaten des Gesamtkollektivs zeigen bei einem medianen Follow-up von 28,50 Monaten (*range*= 7-131 Monate) ein medianes Gesamtüberleben von 28,50 Monaten (*range*= 7-131 Monate). Die 2- und 5-Jahres-Überlebensrate betrugen 77,2% und 13,6% bei einem medianen rezidivfreien Überleben von 21 Monaten (*range*= 2-60 Monate). Diese Überlebensraten liegen deutlich unterhalb der in der aktuellen Literatur angegegeben Zeiten. Viele Veröffentlichungen zum Pseudomyxoma Peritonei nach Zytoreduktion und HIPEC zeigen günstigere Überlebensanalysen mit längerem Gesamtüberleben und höhreren 5-Jahres-Überlebensraten. Di Leo et al. zeigten zum Beispiel eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58% bei einem Patientenkollektiv mit medianem Alter von 53 Jahren und medianem PCI-Wert von 17 [81]. Diverse andere Arbeiten veröffentlichten ähnliche 5-Jahres-Überlebensraten mit Schwankungen zwischen 50% und 71% [82-84]. Die meisten dieser Arbeiten gaben jedoch keine detalierte Informationen über das genaue Ausmaß der operativen Therapie an. Vereinzelte Studien gaben den medianen PCI-Wert des Gesamtkollektivs (*range*=14-19) an. Die oben genannte Arbeit von Di Leo et al. war mit einem medianen PCI-Wert von 17 eine der Arbeiten mit dem höchsten veröffentlichten operativ behandelten medianen PCI-Wert [81-83].

In Zusammenschau der vorliegenden Ergebnisse ist ein Vergleich zwischen dem Studienkollektiv dieser Arbeit und den Kollektiven der vorhandenen Literatur daher erschwert. Der weit fortgeschrittene Tumurbefalls bei den Patienten dieser Arbeit zeigt sich auch in der häufig externen Einstufung der Patienten in ein palliatives Therapiekonzept. Die vergleichenden Arbeiten zwischen systemischer palliativer Therapie und kurativer Zytoreduktion gefolgt von HIPEC haben schon vor Jahren gezeigt, dass die Patienten von der innovativen chirurgischen Therapie sehr deutlich profitieren können. Die Arbeit

von Sadeghi et al. konnte die Überlegenheit der CRS mit HIPEC gegenüber palliativer Therapie in Peritonealkarzinosen nicht gynäkologischen Ursprungs belegen. Die mittelere Überlebenszeit nach alleiniger palliativer Therapie betrug bei diesen Entitäten 0,6 bzw. 3,1 Monate [2]. Mit einem medianen Gesamtüberleben von 28,50 Monate haben die in dieser Arbeit eingeschlossenen Patieten somit eine sicherlich längere Überlebenszeit. Die bei den hier eingeschlossenen Patieten individuell gestellte Indikation zur Therapie mit kurativem Ansatz lies somit zweifellos ein verlängertes Überleben erwarten.

Im Rahmen der weiteren Überlebensanalysen dieser Arbeit wurden die Überlebensdaten des Gesamtkollektivs auf die Abhängikeit von den oben genannten klinisch-pathologischen Parametern mit besonderem Augenmerk auf die PCI-scores untersucht. Hierbei korrelierten die hohen intraoperativ erhobenen PCI-Werte > 20 nicht signifikant mit einem kürzeren Gesamtüberleben des Gesamtkollektivs (p=0,461). Die in dieser Arbeit erstelleten radiologischen PCI-Werte zeigten in der äquivalenten Überlebensanalyse ebenfalls keine signifikante Korrelation zum Gesamüberleben (p=0,883), wobei eine vollständige chirurgische Zytoreduktion (CC0-CC1) in allen eingeschlossenen Fällen (n=22) erreicht werden konnte. Bei der Analyse des rezidivfreien Überlebens (Median: 21 Monaten) zeigte sich eine signifikante Korrelation zum intraoperativ erhobenen PCI-Wert, wobei ein PCI-Wert >20 mit kürzerem rezidivfreien Überleben korrelierte (p=0,05). Diese auf den Peritonealkarzinoseindex bezogenen Daten spiegelten die publizierten Ergebnisse mehrerer Arbeiten in der Literaturrecherche. Eine signifikante Korrelation der hohen PCI-Werte mit kürzerem rezidivfreien Überleben konnten Kong et al. und Chua et al. in sehr aktuellen Studien mit großen Patientenkollektiven mit sogar geringerem medianen PCI belegen [85, 86]. Burnett et al. und Benhaim et al. zeigten wiederum eine signifikante Korrelation von höheren PCI-Werten (ohne klare Referenzwerte) mit kürzerem Gesamtüberleben der Patienten mit kolorektalem Karzinom und PMP [87, 88]. Bei dem selektierten Studienkollektiv dieser Arbeit ist ein Vergleich in Hinsicht auf Gesamtüberleben mit den erwähnten Arbeiten weiterhin erschwert, da die hier untersuchten Patienten in den erwähnten Studien zumeist die Einschlusskriterien nicht erfüllen und somit in die Analysen nicht eingeschlossen worden wären.

Die durchgeführte Überlebensanalyse in Abhängigkeit vom medianen Alter und Geschlecht ergab keine signifikante Korrelation in den Alters- (p=0,773) und Geschlechtsanalysen (p=0,116). Dies ist am Ehesten der Größe unseres Kollektivs geschuldet. Chua et al. konnte anhand einer multizentrischen internationalen Studie mit 2298 Patienten mit Psudomyxoma peritonei *nicht appendikalen* Ursprungs eine signifikatne Korrelation des höhren Alters mit kürzerem Gesamtüberleben (p=0,006) zeigen [86]. Zu den Korrelationen des Geschlechts mit dem Gesamtüberleben hatten die veröffentlichten Arbeiten keine Daten.

Bei der Analyse des Gesamtüberlebens in Bezug auf das histopathologische Grading zeigten sich keine signifikante Korrelation (p=0,256) sowohl mit den niedriggradigen als auch den hochradigen muzinösen Neoplasien. Dieses Ergebnis war unerwartet, da die hochgradigen muzinösen Neoplasien ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben hatten. Am Ehesten spielt auch hier die Grüße des Kollektivs eine Rolle. In den meisten publizierten Arbeiten zum Thema Pseudomyxoma peritonei ist die histopathologische Einteilung als ein unabhängiger entscheidender Faktor mit Einfluss auf die Gesamt-Prognose beschrieben [69, 86, 89].

Die vorliegende Arbeit befasste sich mit dem Krankheitsbild Pseudomyxoma peritonei und den dazugehörigen Behandlungskonzepten, der auf der korrekten histologischen Einteilung basierenden Diagnostik sowie den klinischen und konventionellen diagnostischen Verfahren und deren Nutzen zur Therapieplanung. Darüber hinaus wurde das multimodale, individuell festgelegte Behandlungskonzept der Erkrankung inklusive prä-, intra- und postoperativer Behnaldungssettings erläutert und die Ergebnisse der Therapie im Hinblick auf diverse Faktoren untersucht. Limitierende Faktoren dieser Arbeit waren vor allem das kleine Patientenkollektiv (n=22) bei diesem äußerst seltenen Krankheitsbild (Inzidenz von ca. 0,1-0,3 pro 100.000 Einwohner pro Jahr), sowie die Tatsache, dass dieses hochselektionierte Patientenkollektiv deutlich höhere PCI-Werte als bislang in der Literatur als operabel beschrieben aufwies. Die eingeschlossenen Patienten waren im Vorfeld zumeist von anderen Zentren als inoperabel eingestuft worden. Eine weitere Einschränkung ist das monozentrische, retrospektive Design dieser Arbeit.

Zusammengfasst konnte diese Arbeit zeigen, dass das individuelle Behandlungskonzept aus zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie beim Vorliegen eines fortgeschrittenen Pseudomyxoma peritonei mit hohem Peritonealkarzinoseindex, besonders auf Grund der fehlenden Therapiealternativen, möglich und sinnvoll ist.

Der Erfolg dieses Therapiekonzeptes ist durch sorgfältige interdisziplinäre Selektion der Fälle und die gründliche präoperative Vorbereitung bedingt. Die radiologische Diagnostik hat einen hohen Stellenwert im Rahmen dieser präoperativen Vorbereitung. Dies konnte durch die in dieser Arbeit ausgewertete Korrelation der radiologischen und intraoperativ erhobenen PCI-Werte gezeigt werden. Unterstützt wird unser erweiterter chirurgischer Therapieansatz bei diesen Fällen mit ausgedehntem Tumorbefall durch das weitestgehend verträgliche postoperative Komplikationsspektrum nach Clavien-Dindo. Dieser Therapieansatz stellt dementsprechend eine neue Behandlungsoption für viele Patienten dar, die bis vor wenigen Jahren als aussichtlose Fälle betrachtet wurden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Kusamura, S., et al., *Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis.* World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(1): p. 12-8.
2. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study.* Cancer, 2000. **88**(2): p. 358-63.
3. Shen, P., et al., *Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis.* Arch Surg, 2003. **138**(1): p. 26-33.
4. Verwaal, V.J., et al., *Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* Ann Surg Oncol, 2005. **12**(1): p. 65-71.
5. Sugarbaker, P.H., *Peritoneal Metastases: Prevention and Treatment.* Indian J Surg Oncol, 2016. **7**(2): p. 137-8.
6. Piso, P. and D. Arnold, *Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer.* Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(47): p. 802-8.
7. Sampson, J.A., *Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin.* Am J Pathol, 1931. **7**(5): p. 423-444.39.
8. Franko, J., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis.* Cancer, 2010. **116**(16): p. 3756-62.
9. Baratti, D., et al., *Validation of the Recent PSOGI Pathological Classification of Pseudomyxoma Peritonei in a Single-Center Series of 265 Patients Treated by Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* Ann Surg Oncol, 2018. **25**(2): p. 404-413.
10. Rizvi, S.A., W. Syed, and R. Shergill, *Approach to pseudomyxoma peritonei.* World J Gastrointest Surg, 2018. **10**(5): p. 49-56.
11. Smeenk, R.M., et al., *Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study.* Eur J Surg Oncol, 2008. **34**(2): p. 196-201.
12. Ulfig, N., *Kurzlehrbuch Histologie*. 3. Auflage ed. 2001: Thieme, Stuttgart u.a.
13. Verwaal, V.J., et al., *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(9): p. 2426-32.
14. Lemoine, L., P. Sugarbaker, and K. Van der Speeten, *Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum.* World J Gastroenterol, 2016. **22**(34): p. 7692-707.
15. Sugarbaker, P.H., *Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon.* Ann Surg, 1994. **219**(2): p. 109-11.
16. Ceelen, W.P. and M.E. Bracke, *Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment.* Lancet Oncol, 2009. **10**(1): p. 72-9.
17. Hayashi, K., et al., *Real-time imaging of tumor-cell shedding and trafficking in lymphatic channels.* Cancer Res, 2007. **67**(17): p. 8223-8.
18. Kokenyesi, R., et al., *Invasion of interstitial matrix by a novel cell line from primary peritoneal carcinosarcoma, and by established ovarian carcinoma cell lines: role of cell-matrix adhesion molecules, proteinases, and E-cadherin expression.* Gynecol Oncol, 2003. **89**(1): p. 60-72.
19. Heath, R.M., et al., *Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction.* Br J Cancer, 2004. **90**(7): p. 1437-42.
20. Morera-Ocon, F.J. and C. Navarro-Campoy, *History of pseudomyxoma peritonei from its origin to the first decades of the twenty-first century.* World J Gastrointest Surg, 2019. **11**(9): p. 358-364.

21. Ronnett, B.M., et al., *Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women.* Int J Gynecol Pathol, 1997. **16**(1): p. 1-9.
22. Govaerts, K., et al., *Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment.* Eur J Surg Oncol, 2021. **47**(1): p. 11-35.
23. Friedland, J.S., J.T. Allardice, and A.P. Wyatt, *Pseudomyxoma peritonei.* J R Soc Med, 1986. **79**(8): p. 480-2.
24. Sugarbaker, P.H., H. Yan, and B. Shmookler, *Pedunculated peritoneal surface polyps in pseudomyxoma peritonei syndrome.* Histopathology, 2001. **39**(5): p. 525-8.
25. Murphy, E.M., S.M. Farquharson, and B.J. Moran, *Management of an unexpected appendiceal neoplasm.* Br J Surg, 2006. **93**(7): p. 783-92.
26. Shih, I.M., et al., *Molecular genetic analysis of appendiceal mucinous adenomas in identical twins, including one with pseudomyxoma peritonei.* Am J Surg Pathol, 2001. **25**(8): p. 1095-9.
27. Tirumani, S.H., et al., *Mucinous neoplasms of the appendix: a current comprehensive clinicopathologic and imaging review.* Cancer Imaging, 2013. **13**(1): p. 14-25.
28. Carr, N.J., et al., *A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process.* Am J Surg Pathol, 2016. **40**(1): p. 14-26.
29. Levy, A.D., J.C. Shaw, and L.H. Sobin, *Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation.* Radiographics, 2009. **29**(2): p. 347-73.
30. Brierley, J.D., M.K. Gospodarowicz, and C. Wittekind, *TNM classification of malignant tumours*. 2017: John Wiley & Sons.
31. Yu, B. and M.S. Raj, *Pseudomyxoma Peritonei*, in *StatPearls*. 2021, StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

32. Yan, T.D., et al., *Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 224-7.
33. Berthelot, C., et al., *Use of FDG-PET/CT for peritoneal carcinomatosis before hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* Nucl Med Commun, 2011. **32**(1): p. 23-9.
34. Allen, V.B., et al., *Diagnostic accuracy of laparoscopy following computed tomography (CT) scanning for assessing the resectability with curative intent in pancreatic and periampullary cancer.* Cochrane Database Syst Rev, 2016. **7**(7): p. Cd009323.
35. Carboni, F., et al., *An 18-Year Experience in Diagnostic Laparoscopy of Peritoneal Carcinomatosis: Results from 744 Patients.* J Gastrointest Surg, 2020. **24**(9): p. 2096-2103.
36. Rau, B. and M. Hünerbein, *Diagnostic laparoscopy: indications and benefits.* Langenbecks Arch Surg, 2005. **390**(3): p. 187-96.
37. McQuellon, R.P., et al., *Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.* Ann Surg Oncol, 2003. **10**(2): p. 155-62.
38. Sugarbaker, P.H., et al., *Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer.* Semin Oncol, 1989. **16**(4 Suppl 6): p. 83-97.
39. Sugarbaker, P.H. and K.A. Jablonski, *Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy.* Ann Surg, 1995. **221**(2): p. 124-32.
40. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures.* Cancer Treat Res, 2007. **134**: p. 247-64.
41. Sugarbaker, P.H., *Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role.* Langenbecks Arch Surg, 1999. **384**(6): p. 576-87.

42. Verwaal, V.J., et al., *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.* J Clin Oncol, 2003. **21**(20): p. 3737-43.
43. Piso, P., A. Heiss, and P. Schlag, *Primäre und sekundäre peritoneale Tumoren*, in *Chirurgische Onkologie*. 2008, Springer. p. 297-314.
44. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis.* Cancer Treat Res, 1996. **82**: p. 359-74.
45. Kusamura, S., et al., *Technical aspects of cytoreductive surgery.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 232-6.
46. Koppitsch, C. and M. Sebek, *Peritoneale Neoplasmen: Scoringsysteme und ihre Aussagekraft.* Interdisziplinäre Onkologie, 2012. **4**(2): p. 12-16.
47. Lang, S.A., et al., *[The techniques of peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy].* Zentralbl Chir, 2009. **134**(5): p. 443-9.
48. Chua, T.C., et al., *Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality.* Ann Surg, 2009. **249**(6): p. 900-7.
49. Glockzin, G., et al., *[Peritoneal carcinomatosis. Surgical treatment, including hyperthermal intraperitoneal chemotherapy].* Chirurg, 2007. **78**(12): p. 1100, 1102-6, 1108-10.
50. Glehen, O., et al., *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion.* J Surg Oncol, 2008. **98**(4): p. 242-6.
51. Ceelen, W.P. and M.F. Flessner, *Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence.* Nat Rev Clin Oncol, 2010. **7**(2): p. 108-15.
52. González-Moreno, S., L.A. González-Bayón, and G. Ortega-Pérez, *Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique.* World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(2): p. 68-75.
53. Yan, T.D., C.Q. Cao, and S. Munkholm-Larsen, *A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy.* World J Gastrointest Oncol, 2010. **2**(2): p. 109-16.
54. Issels, R.D., *Hyperthermia adds to chemotherapy.* Eur J Cancer, 2008. **44**(17): p. 2546-54.
55. Mizuno, S., *[Biological bases of cancer treatment by hyperthermia].* Gan To Kagaku Ryoho, 1986. **13**(4 Pt 2): p. 1336-42.
56. Cavaliere, R., et al., *Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies.* Cancer, 1967. **20**(9): p. 1351-81.
57. Schlemmer, M., et al., *[Principles, technology and indication of hyperthermia and part body hyperthermia].* Radiologe, 2004. **44**(4): p. 301-9.
58. Glehen, O., et al., *Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients.* Cancer, 2010. **116**(24): p. 5608-18.
59. Pelz, J.O. and C.T. Germer, *[Morbidity and mortality of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion].* Chirurg, 2013. **84**(11): p. 957-61.
60. Cotte, E., et al., *Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice.* Cancer J, 2009. **15**(3): p. 243-8.
61. Macrì, A., et al., *Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients.* In Vivo, 2011. **25**(4): p. 687-90.
62. Votanopoulos, K.I., et al., *Outcomes of Cytoreductive Surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients older than 70 years; survival benefit at considerable morbidity and mortality.* Ann Surg Oncol, 2013. **20**(11): p. 3497-503.
63. Glockzin, G., H.J. Schlitt, and P. Piso, *Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* World J Surg Oncol, 2009. **7**: p. 5.

64. Lim, C., et al., *[Prospective study of quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis].* Bull Cancer, 2010. **97**(9): p. 1053-60.
65. Pallas, N., et al., *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitenoal chemotherapy (HIPEC) for colorectal and appendiceal carcinomas with peritoneal carcinomatosis.* J buon, 2017. **22**(6): p. 1547-1553.
66. McQuellon, R.P., et al., *Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin.* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 125-33.
67. Moran, B., et al., *The results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1200 patients with peritoneal malignancy.* Colorectal Dis, 2015. **17**(9): p. 772-8.
68. Järvinen, P., et al., *Comparison of serial debulking and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin.* Int J Colorectal Dis, 2014. **29**(8): p. 999-1007.
69. Ahmadi, N., et al., *Managing Recurrent Pseudomyxoma Peritonei in 430 Patients After Complete Cytoreduction and HIPEC: A Dilemma for Patients and Surgeons.* Ann Surg Oncol, 2021. **28**(12): p. 7809-7820.
70. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
71. Shariat-Madar, B., et al., *Surgical management of bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis.* J Surg Oncol, 2014. **110**(6): p. 666-9.
72. Klaver, Y.L., et al., *Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy.* Ann Oncol, 2011. **22**(10): p. 2250-6.
73. Chia, C.S., et al., *Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility?* Ann Surg Oncol, 2016. **23**(6): p. 1971-9.
74. Abdalla Ahmed, S., et al., *Accuracy of radiologic- laparoscopic peritoneal carcinomatosis categorization in the prediction of surgical outcome.* Br J Radiol, 2019. **92**(1100): p. 20190163.
75. Hotta, M., et al., *Impact of a modified peritoneal cancer index using FDG-PET/CT (PET-PCI) in predicting tumor grade and progression-free survival in patients with pseudomyxoma peritonei.* Eur Radiol, 2019. **29**(10): p. 5709-5716.
76. Glehen, O., et al., *Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures.* Ann Surg Oncol, 2003. **10**(8): p. 863-9.
77. White, B., et al., *Impact of Enhanced Recovery After Surgery on Postoperative Outcomes for Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* Ann Surg Oncol, 2021. **28**(9): p. 5265-5272.
78. Keyes, A.M., et al., *Short-term outcomes in older patients with peritoneal malignancy treated with cytoreductive surgery and HIPEC: Experience with 245 patients from a national centre.* Eur J Surg Oncol, 2021. **47**(9): p. 2358-2362.
79. Santullo, F., et al., *Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin: A Single Center Experience.* Front Surg, 2021. **8**: p. 715119.
80. Choudry, M.H.A., et al., *Postoperative Complications Independently Predict Cancer-Related Survival in Peritoneal Malignancies.* Ann Surg Oncol, 2018. **25**(13): p. 3950-3959.
81. Di Leo, A., et al., *Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: result of a single centre study.* Updates Surg, 2020. **72**(4): p. 1207-1212.

82. Narasimhan, V., et al., *Outcomes Following Cytoreduction and HIPEC for Pseudomyxoma Peritonei: 10-Year Experience.* J Gastrointest Surg, 2020. **24**(4): p. 899-906.
83. Kusamura, S., et al., *The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery.* JAMA Surg, 2021. **156**(3): p. e206363.
84. van Eden, W.J., et al., *Factors influencing long-term survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei originating from appendiceal neoplasms.* BJS Open, 2019. **3**(3): p. 376-386.
85. Kong, J.C., et al., *Appendiceal pseudomyxoma peritonei: predictors of recurrence and iterative surgery.* Colorectal Dis, 2021. **23**(9): p. 2368-2375.
86. Chua, T.C., et al., *Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* J Clin Oncol, 2012. **30**(20): p. 2449-56.
87. Burnett, A., et al., *Peritoneal carcinomatosis index predicts survival in colorectal patients undergoing HIPEC using oxaliplatin: a retrospective single-arm cohort study.* World J Surg Oncol, 2019. **17**(1): p. 83.
88. Benhaim, L., et al., *Survival after complete cytoreductive surgery and HIPEC for extensive pseudomyxoma peritonei.* Surg Oncol, 2019. **29**: p. 78-83.
89. Sugarbaker, P.H. and D. Chang, *Treatment of advanced pseudomyxoma peritonei using cytoreductive surgery including total gastrectomy and perioperative chemotherapy.* J Surg Oncol, 2021. **124**(3): p. 378-389.

Danksagung

Herzlichst bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. med. Georg Flügen, der mir jederzeit geduldig und verständnisvoll mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso bedanke ich mich sehr bei meinem Zweitbetreuer, Herrn PD. Dr. med. David Latz, für ausdauernde und motivierende Unterstützung auf dem Wege der Erstellung dieser Arbeit. Für die Bereitstellung der radiologischen Daten bedanke ich mich bei Herrn PD. Dr. med. Julian Kirchner.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Chef und Lehrer, Herrn Univ.- Prof. Dr. med. W.T. Knoefel, sowie meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. med. Alexander Rehders, für die unendliche Unterstützung und die Möglichkeit, in der Chirurgie tätig zu sein.

Ein herzlicher Dank geht an meine Kollegen und Freunde Fabian Klingler und Sami Safi, die mir mit wertvollen Hilfestellungen bei der Vollendung und Korrektur dieser Arbeit unterstützten.

Mein aufrichtiger Dank gebührt auch Lauren Lageveen, die durch ihre unendliche Unterstützung und die eine oder andere technische Begabung einige meiner Tage gerettet hat.

Ein besonderer und herzlicher Dank gilt meinen Freunden, die mich auf diesem Wege begleitet haben. Ich hoffe, dass ich keinen vergesse und bedanke mich bei Laura, Elisa, Karl, Charlotte, Sara, Hany, Stephen, Marius, Ole, Veronica, Miriam, Jung Hoon, Remus, Hanna und Sofia.

Ein großer Dank voller Liebe und Sehnsucht gebührt meiner Familie. Danke Papa und Mama, ohne euch wäre ich nicht wo ich heute bin. Ihr wart immer eine große Motivation, Unterstützung und Heimat für mich und meine Geschwister Thaera, Nawras und Diaa, die mich ebenfalls bedingungslos immer begleiten.