DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR VISZERALCHIRURGIE

ARBEITSGEMEINSCHAFT CHIRURGISCHE ONKOLOGIE

Basisprotokoll für ein multimodales chirurgisches Therapiekonzept zur Behandlung von Patienten mit Peritonealcarcinose mittels Peritonektomie/Multiviszeralresektion und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie

ORGANGRUPPE PERITONEUM

Koordinator: P. Piso, Regensburg

Inhaltsverzeichnis:

1.0 Hintergrundinformationen
2.0 Ziele und Minimalanforderungen
3.0 Einschlusskriterien
4.0 Ausschlusskriterien
5.0 Studienparameter
6.0 Zytostatika zur intraperitonealen Chemotherapie
7.0 Ablauf der Peritonektomie und intraperitonealen hyperthermen Chemotherapie
8.0 Morbidität und Letalität
9.0 Evaluation der Ergebnisse und statistische Analyse
10.0 Literatur
11.0 Anhänge

Anhang

A. Schematische Darstellung der Studie
B. Schema der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie
C. Index der peritonealen Tumorausdehnung
D. Index der Vollständigkeit der Zytoreduktion
E. GI Datenbank für die Morbidität/Mortalität nach Chemotherapie
F. Dokumentation der intraoperativen hyperthermen Chemotherapie

Klinische Zusammenfassung

Der tumorbedingte Befall des Bauchfells ist im Verlauf einer Malignomerkrankung mit einer schlechten Prognose verbunden. In den letzten Jahren wurde eine zunehmende Zahl an Publikationen veröffentlicht, die über eine positive Beeinflussung der Peritonealcarcinose im Falle einer begrenzten Ausbreitung durch parietaler und viszeraler Peritonektomie sowie intraperitonealer Chemotherapie berichten. Ein Langzeitüberleben konnte bei einer Vielzahl von Malignomen dokumentiert werden, sofern der intraoperativen, intraperitonealen Chemotherapie - Lavage die Resektion aller sichtbaren Peritonealkarzinose – Knoten vorausgeht. Eine Einstufung des Patienten mittels eines Peritonealcarcinose – Index erscheint sinnvoll, um dadurch Patienten auszuwählen, die mit größter Wahrscheinlichkeit von diesen Behandlungsmethoden profitieren. Ziel einer Resektion der befallenen Bereiche des Peritoneums mittels flächenhafter Abtragung des parietalen und viszeralen Peritoneums ist es, die Tumorlast möglichst auf mikroskopische Reste zu reduzieren. Wirkstoffe für die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie sind Mitomycin oder Cisplatin/Oxaliplatin im Falle von gastrointestinalen Tumoren sowie Cisplatin und Doxorubicin für Mesotheliome und Ovarialkarzinome. Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie kann beim offenen oder geschlossenen Abdomen erfolgen. Patienten mit Adenokarzinomen können darüber hinaus frühzeitig postoperativ mit dem 5-Flourouracil intraperitoneal behandelt. Im Falle anderer Primärtumore erscheint die frühzeitige postoperative intraperitoneale Verabreichung von Paclitaxel sinnvoll.

1.0 Hintergrundinformationen

1.1 Gründe für ein allgemein gültiges Protokoll

Die Sicherheit und Effizienz der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie wurde bisher in der Fachliteratur nur für einzelne Institutionen dargelegt. Die Technik einer solchen hyperthermen intraperitonealen Anwendung von Zytostatika ist jedoch sehr anspruchsvoll und kann für Patienten und Krankenhauspersonal besondere Risiken beinhalten. Ein steiler Lernanstieg ist zu erwarten in dem Maße, wie das für die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie notwendige Team seine Fertigkeiten und Erfahrungen verbessert. Um die Technik zu standardisieren und sowohl Patienten, als auch das eingebundene Personal während der Einführungsphase zu schützen, wurde das vorliegende Implementierungsprotokoll formuliert.

1.2 Peritonealkarzinose durch kolorektale Karzinomen

Bei einem signifikanten Anteil von Patienten mit kolorektalem Karzinom wird die Diagnose in einem Stadium der Erkrankung gestellt, wenn bereits benachbarte Organe betroffen sind, der Tumor den Darm perforiert hat oder eine Ausbreitung des Tumors in den Peritonealbereich bereits stattgefunden hat.

Zeng und Mitarbeiter[3] haben nachgewiesen, dass bei 24-50% der Patienten mit vollständig resezierten Kolonkarzinomen mit T3-4 Tumoren Karzinomzellen auf der serosalen Oberfläche des Darmes nachweisbar sind. In einer ähnlichen Patientengruppe haben andere Autoren freie Krebszellen bei der peritonealen Lavage in 10-25 % der Fälle[4-7] entdeckt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass eine Tumorperforation im Falle der Nicht-Invasion in die regionären Lymphknoten die 5-Jahres-Überlebensrate um 23 % [8] reduziert. Bis zu 40 % der Patienten erfahren eine erneute Progression der Erkrankung nach einer kurativen Operation und bei 80 bis 90 % der Fälle entsteht diese Progression innerhalb der ersten 2 Jahre nach der Operation. Unter den Patienten, die wieder erkranken, wird das Rezidiv bei etwa schätzungsweise 35 bis 40 % im Operationsfeld auftreten und / oder mit einem peritonealen Befall kombiniert sein. Ein lokales Rezidiv ist dabei in 27 % der Fälle im Bereich der Darmwand gelegen, während bei 69 % der Fälle der Befall in benachbarten Strukturen lokalisiert ist. Eine Tumorstreuung im Peritonealbereich wurde von Russel et al.[9] in 36 % der Fälle beobachtet und wurde bei 42 % der Patienten in Zusammenhang gebracht mit einem Lokalrezidiv. Der peritoneale Befall ist eine Haupttodesursache beim kolorektalen Karzinom, bedingt durch die damit verbundene intestinale Obstruktion und Ileus – Symptomatik. Das mittlere Intervall zwischen der primären Tumorresektion und der Ausbildung von Darmverschlüssen aufgrund von Metastasen liegt bei 19 Monaten[10] Chu et al. zeigten eine 6-monatige Überlebensrate zwischen der Diagnose einer Peritonealkarzinose und dem Tod. Kürzlich führten Sadaghi et al. eine prospektive Studie bezüglich der Peritonealkarzinose mit gastrointestinalem Ursprungs durch und bestätigten die etwa 6-monatige Überlebenszeit.

Zusammenfassend existiert derzeit kein klar definiertes Behandlungskonzept für colorektale Carcinome mit klinisch ausgebildeter peritonealer Carcinomatose. Die einzigen für diesen Patienten verfügbaren Optionen sind die palliative Resektion, Bypass-Maßnahmen und Enterostomien mit oder ohne zusätzliche systemische Chemotherapie.

In den vergangenen Jahren wurde gezeigt, dass die Kombination aus zytoreduktiver Operation mit intraperitonealer Chemotherapie erfolgreich war, um ein langfristiges Überleben von ausgewählten Patienten mit malignen Tumoren gastrointestinalen Ursprungs zu erreichen. Insgesamt waren die langfristigen Ergebnisse entschieden besser in der Gruppe der Appendixkarzinome. Beim Pseudomyxoma peritonaei lag die 10-Jahres Überlebensrate ohne Rezidiv bei 85 %. In der Gruppe der kolorektalen Karzinome erbrachte die komplette Zytoreduktion einer peritonealen Aussaat und Fehlen weiterer abdomineller Metastasen bei 43 % eine 5-jährige rezidivfreie Überlebensrate.

Tabelle 1. Erfahrungen mit der multimodalen Therapie des kolorektalen Karzinoms mit Peritonealkarzinose

AUTOR	Jahr	Tumor	n	Überlebensrate
Nishimura	1996	CR	14	3-J 25%
Sugarbaker	1999	A	161	2-J 50%
Loggie	2000	CR	22	3-J 52%
Beaujard	2000	CR	21	1-J 50%
Cavaliere	2000	CR	14	2-J 75%
Piso	2001	A	17	4-J 75%
Elias	2001	CR	64	5-J 27%
Glehen	2003	CR	26	2-J 79%
Pilati	2003	CR	46	2-J 21%

Eine Phase III-Studie, die am niederländischen Cancer Institute durchgeführt wurde, zeigte eine mittlere Überlebensrate von 22,3 Monaten in der Gruppe, die eine kombinierte Therapie erhielt und 12,6 Monate bei Standardbehandlung (p=0.032).

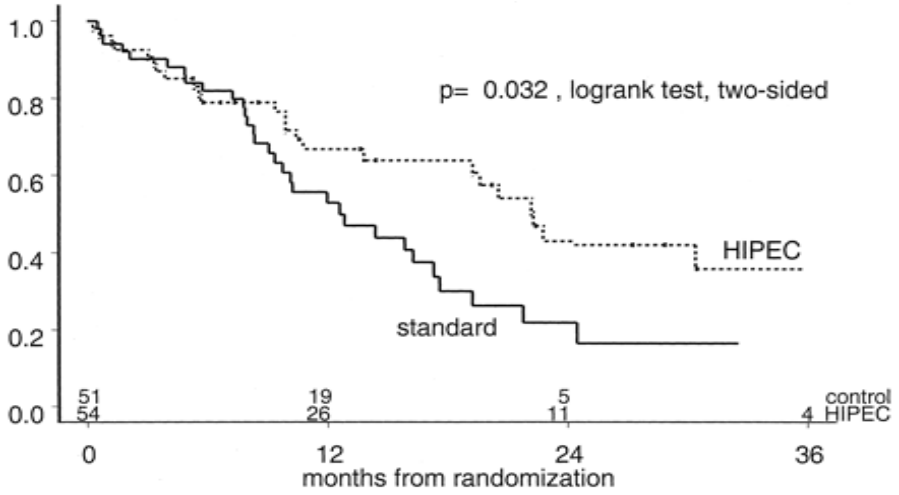


Abb. 1 Langzeitergebnisse der bisher einzigen prospektiv randomisierter Studie zur Peritonealkarzinose eines kolorektalen Karzinoms

1.3 Peritonealkarzinose vom Magenkarzinom

Nach einer kurativen Operation ist die intraabdominale Ausbreitung eines Magencarcinoms der Hauptgrund für das Ausbleiben des Behandlungserfolges. Ein lokales Rezidiv, retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, eine peritoneale Ausbreitung und Lebermetastasen entstehen in etwa bei 90 % der Patienten mit erneuter Progression. Randomisierte Studien konnten keinen Vorteil einer systemischen adjuvanten Chemotherapie und/oder Radiotherapie hinsichtlich der Überlebenszeit aufzeigen. Rezidive werden zumeist innerhalb von 18 Monaten nach der Resektion dokumentiert. Insgesamt tritt eine peritoneale Ausbreitung des Magencarcinoms bei 40 bis 50 % der Patienten auf. Die Wahrscheinlichkeit für ein peritoneales Rezidiv ist mit 60 – 70 % höher im Falle eines diffusen, niedrig differenzierten Adenokarcinoms oder des Bestehens einer Linitis plastica. [33-38] Im Gegensatz dazu tendieren intestinale, gut differenzierte Karzinome öfter dazu, hämatogen zu metastasieren; ein peritonealer Befall tritt in etwa 20 bis 30 % der Fälle auf. Klinische Realität ist ein gemischtes Ausbreitungsmuster in 30 bis 50 % aller Fälle. Eine lymphatische Metastasierung konnte nicht mit einer bestimmten Karzinomhistologie in Verbindung gebracht werden; sie korreliert allerdings mit dem Grad der Magenwand - Invasion.

Für Magenkarzinome mit peritonealer Aussaat existiert derzeit kein etabliertes Behandlungsverfahren. Im Falle eines peritonealen Tumorbefalls durch ein Magencarcinom liegt die Mortalitätsrate bei 100 %. Vor kurzem wurde in der Literatur ein aggressives Vorgehen bei primärem Magenkarzinom vorgestellt. Nach Gastrektomie, Peritonektomie und perioperativer intraperitonealer Chemotherapie konnten Sugarbaker und Yonemura nachweisen, dass diese kombinierte Behandlung eine effiziente Behandlungsoption für diese Patientengruppe darstellt.

1.4 Peritoneale Mesotheliome

Bei Patienten mit peritonealem Mesotheliom und anderen primären peritonealen Oberflächentumoren liegt die Hauptursache für Morbidität und Mortalität im Tumorwachstum innerhalb der Peritonealhöhle. Antman et al. dokumentierten eine Letalitätsrate von 78 % bei Patienten mit peritonealem Mesotheliom, bedingt durch das unmittelbare Wachstum des Tumors und der daraus resultierenden Komplikationen im Abdominalbereich.[42].

Die Durchführung einer ausgedehnten Tumorresektion vor der Chemotherapie ist für den Erfolg der Therapie von großer Bedeutung. In einer Serie von 33 Patienten konnte nach dieser Therapieform eine 3 Jahres-Überlebensrate von 56% erreicht werden. Die Letalität der Therapie betrug 3%. Selbst wenn die meisten Patienten bei der Reoperation kaum tumorfrei sind, zeigen sie eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität ohne Nachweis eines Aszites und durch Beibehaltung oraler Ernährung. In einer weiteren Serie von 18 Patienten wurde eine 2 Jahres-Überlebensrate von 80% erreicht, der Aszites verschwand in 9 von 10 Patienten.

Ähnliche Ergebnisse wurden durch andere Autoren[43-45] berichtet. Diese Daten bilden den argumentativen Hintergrund für eine intensivierte regionale Therapie. Eine intraperitoneale Anwendung der Zytostatika Cisplatin und Doxorubicin erwies sich als günstig zur Kontrolle eines mutilierenden Aszites und zur Verlängerung der Überlebenszeit[46-50]. Markman und Kelsen stellten in ihren Arbeiten klar, dass, falls technisch machbar, eine umfassende Tumorresektion der intraperitonealen Chemotherapie[51] vorausgehen sollte.

Kürzlich veröffentlichte Berichte des National Cancer Institute, USA und Washington Cancer Institute, zeigen, dass durch chirurgische Zytoreduktion in Kombination mit perioperativer intraperitonealer Chemotherapie ein langfristiges Überleben von Patienten mit peritonealem Mesotheliom erreicht werden kann. Dabei stellt die zytoreduktive Peritonektomie einen wesentlichen Prognosefaktor dar und führt zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der Überlebensrate für den Fall, dass der Tumor auf eine Größe reduziert werden kann, die eine vollständige Penetration der Zytostatika ermöglicht. Eine solche optimale Zytoreduktion erbrachte eine mittlere Überlebensrate von 67 Monaten. Eine ähnliche Überlebensrate wurde von Markman und Kelsen nach optimaler Zytoreduktion[51] berichtet.

Auch wenn verschiedene Studien eine gute klinische und radiologische Remission bei diesem Patientenklientel dokumentierten, zeigten chirurgische Kontrolluntersuchungen, dass bei den meisten Patienten mit peritonealem Mesotheliom nie eine vollständige Tumorfreiheit erreicht hatten. Dennoch haben diese Patienten eine gute Lebensqualität, sind frei von Aszites und können sich ohne Schwierigkeiten enteral ernähren[47,53].

1.5 Peritonealkarzinose durch Ovarialkarzinome

Bei den meisten Patientinnen wird ein Ovarialkarzinom erst in einem fortgeschrittenen Tumorstadium (Stadium III und IV FIGO- International Federation for Gynecology and Obstetrics) diagnostiziert. Die systemische Chemotherapie mit Platinderivaten führt zu einem medianen Überleben von 40 Monaten für Patientinnen mit einem Stadium III der Erkrankung.
Die meisten Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sterben infolge intraabdominellem Wachstums der Erkrankung. Bei Patienten im Stadium III[54,55] führt die adjuvante, platinhaltige Standardtherapie zu einer mittleren Überlebenszeit von 40 Monaten. Um die Effektivität weiter zu

verbessern wurde bei einigen Studien [56] die Chemotherapie intraperitoneal angewandt. Einige Phase-II-Studien zeigten eine verbesserte Überlebensrate bei Patienten nach nahezu vollständiger oder vollständiger Zytoreduktion[57]. In einer prospektiv randomisierten Studie, die die intravenöse Anwendung der Zytostatika mit der intraperitonealen Applikation nach zytoreduktiver Operation verglich, zeigte eine verbesserte Überlebensrate und weniger Nebeneffekte bei den Patienten, die intraperitoneal Cisplatin[58] erhielten. Offensichtlich scheint der Applikationsmodus eines postoperativ verabreichten Zytostatikums von entscheidender Bedeutung zu sein für die Tumore, die dazu neigen, im Peritonealbereich zu metastasieren.

1.6 Peritoneale Sarkomatose

Bei Patienten mit einem Sarkom im Abdominalbereich oder im Becken zeigt sich häufig, dass die chirurgische Maßnahme nur bei 20-30 % zu einem langfristigen Überleben [59-62] führt. Die Ineffektivität der chirurgischen Behandlung manifestiert sich häufig (bis zu 75 %) im Bereich der Primärresektion und auf den peritonealen Oberflächen (Sarkomatose) [63,64]. Frühe Rezidive, besonders innerhalb der ersten 18 Monate nach Resektion, sind nahezu ausschließlich durch lokale bzw. regionale Sarkomausbreitungen bedingt.

Sowohl die systemische Chemotherapie als auch die Strahlentherapie erwiesen sich als wenig wirkungsvoll bei Patienten mit einem abdominellen oder pelvinen Sarkom, weder in der Primärtherapie noch bei der Behandlung des Rezidivs.[65-74]
Aktuell liegen einige Berichte über günstige Ergebnisse mit einer kombinierten Behandlung der Sarkomatose vor. Berthet et al. erreichten nach aggressiver Zytoreduktion und perioperativem intraperitonealem Einsatz von Doxorubicin und Cisplatin bei 25 % der Patienten ein langfristiges Überleben.[75] Dabei zeigten Patienten mit einer eingeschränkten Ausbreitung der Erkrankungen eine 5-Jahres Überlebensrate von 55 %. Eine solch kombinierte Behandlung führte zu einer Reduktion der Frührezidivrate und zeigte einen positiven Effekt im Falle der kompletten Zytoreduktion. Eroglu et al. konnten diese Ergebnisse bei Verwendung einer ähnlich gearteten, intraperitonealen Chemotherapie bestätigen.[76] Eilber et al. berichteten ebenfalls von günstigen Ergebnissen, wenn die Resektion mit intraperitonealer Anwendung von Novantron kombiniert wurde.[77]

1.8 Peritoneale vs. Hämatogene Metastasierung

Nicht alle Patienten werden von einer solchen kombinierten Behandlung einer Peritonealkarzinose mit Zytoreduktion und intraperitonealer hyperthermer Chemotherapie profitieren. Einige Patienten mit intraperitonealer Ausbreitung des Tumors werden begleitend oder nachfolgend Fernmetastasen entwickeln. Bei diesen Patienten ist die Behandlung insofern palliativ als die Belastung durch einen mutilierenden Aszites oder eine progressive intestinale Obstruktion abgewendet werden kann. Für einen langfristigen positiven Erfolg eines solch kombinierten Therapieverfahrens ist es eminent wichtig, dass keine extraperitonealen Metastasen oder nur resektable Lebermetastasen vorliegen.

Der Nutzen der Kombination aus Zytoreduktion und hyperthermer intraoperativer intraperitonealer Chemotherapie ist nicht nur auf den kurativen Therapieansatz zu beschränken. Bei Patienten mit mutilierendem Aszites kann durchaus ein solches Vorgehen unter palliativem Gesichtspunkten sinnvoll sein. Hier kann ein weniger aggressives Behandlungskonzept zur Anwendung kommen, von dem die Patienten dennoch profitieren werden. Bei symptomatischem und progressivem malignen Aszites, der auf systemische Chemotherapie nicht anspricht, sollte eine solche Behandlung in Erwägung gezogen werden.[79] Diese Patienten können durchaus einen Nutzen davon haben, selbst wenn weitere Fernmetastasen oder Lebermetastasen vorhanden sind. Auch Patienten mit isolierten Lokalrezidiven, die eine intestinale Obstruktion verursachen, können davon profitieren.

1.9 Mechanismen der peritonealen Ausbreitung

Eine peritoneale Ausbreitung nach einer kurativen Operation wird durch zwei verschiedene Typen von Tumorzellen verursacht: Einerseits lösen sich freie Kresbszellen von serosalen Oberflächen vor der Operation, andererseits werden während der chirurgischen Manipulation Zellen freigesetzt und verbreitet. Erstere sind vor Beginn der Präparation bei 25-30 % der Patienten, bei denen eine kurative Resektion[80-82] wegen Magencarcinoms und Koloncarzinoms[3] vorgenommen wird, in der Peritonealflüssigkeit zytologisch nachweisbar. Das Faktum einer Serasoinvasion und ihre Ausdehnung beeinflussen dabei das Ausmaß der peritonealen Aussaat. Die chirurgische Präparation verursacht einen dramatischen Anstieg der versprengten peritonealen Karzinomzellen (bis zu 50 bis 60 %)[83] Es wurde nachgewiesen, dass diese freien Karcinomzellen lebensfähig sind und fähig, Metastasen zu bilden.[84-85] Beim Nachweis von freien Karzinomzellen in der Peritonealhöhle von Magencarzinom - Patienten liegt die Mortalitätsrate bei 100 %.[39, 40]

1.10 Implantation von freíen Tumorzellen in der Bauchhöhle

Freie peritoneale Karzinomzellen heften sich innerhalb von Minuten an die peritonealen Oberflächen an[86-88] und können durch einfache Spülung nicht von diesen gelöst werden. Sie zeigen eine besonders hohe Adhäsion an offenen Wundflächen. Im weiteren Verlauf werden sie durch Fibrinstrukturen fixiert und ihr Wachstum kann durch Wundheilungsfaktoren stimuliert werden.[89] Nähte zur Rekonstruktion des Gastrointestinaltraktes können Karzinomzellen einschließen. Aus diesem Grund wird eine verspätet begonnene antitumoröse Therapie keine Wirkung auf solche Karzinomzellen haben, die innerhalb des Operationsfeldes fixiert sind. Folglich hat das perioperative Timing einer adjuvanten Behandlung, die die Prophylaxe einer Peritonealkarzinose zum Ziel hat, eine entscheidende und besondere Bedeutung für den Erfolg[89-91] Wie wichtig ein rechtzeitiger Behandlungsansatz ist, zeigen die Daten zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe.

1.11 Die Peritoneum – Plasma - Barriere

1.11.1 Das Peritoneum – Plasma - Barriere ist anatomisch definiert durch das Gewebe, das zwischen der Flüssigkeit innerhalb der Peritonealhöhle und dem nächst gelegen Kapillarbett besteht. In diesem Gewebe ist der Grund zu finden, warum intraperitoneal verabreichte Medikamente [92] mit einer markanten Verzögerung resorbiert werden. Der Abbau der Wirkstoffe steht in engem Zusammenhang mit der Molekulargröße der Chemotherapeutika und ihren hydrophilen Eigenschaften. Eine extensive Peritonektomie bedingt durch Wegfall dieses peritonealen Überzugs eine gewisse Erhöhung in der Clearance verschiedener Medikamente.
Das Verhältnis zwischen intraperitonealer gegenüber intravenöser Zytostatikakonzentration, gemessen an der Fläche unter der Kurve, hängt zum einen von der Diffusionsrate durch die Peritoneum – Plasma - Barriere und zum anderen von der Metabolisierungsrate der Medikamente ab.

1.11.2 Wie bei jeder anderen Applikationsform der regionalen Chemotherapie ist der pharmakokinetische Vorteil einer intraperitonealen Chemotherapie auf das Abdomen und die Beckenregion beschränkt.[96] Die intraperitoneale Chemotherapie wirkt hauptsächlich durch direkte Diffusion des Medikamentes. Dabei ist der Konzentrationsvorteil für die Zytostatika infolge ihrer Penetrationsfähigkeit auf 1.5 bis 2 mm von der Oberfläche beschränkt.[97-99]

Aus diesem Grund ist eine perioperative intraperitoneale Applikation des Medikaments von entscheidender Bedeutung für die therapeutische Wirkung[91-93], da nur so eine gleichmäßige Verteilung der verabreichten Medikamente erzielt werden kann. Studien an Patienten mit Pseudomyxoma peritonaei, die durch zytoreduktive Operation und intraperitoneale Chemotherapie behandelt wurden, zeigten, dass die Erkrankung in den Bereichen wieder auftritt, die nur eine unvollständige Exposition gegenüber den intraperitoneal applizierten Medikamenten hatten.

1.12 Pharmakokinetik der intraperitonealen Chemotherapie

Bei regionaler Applikation von Zytostatika ist die Expositionsdauer von entscheidender Bedeutung für die Effizienz einer intraperitonealen Chemotherapie. Dass eine intraoperative Anwendung der Chemotherapeutika entsprechend die Operationszeit verlängert, ist eine logische Konsequenz. Es liegt also auf der Hand, dass die Dauer der intraperitonealen Chemotherapie auf den kürzest vertretbaren Zeitraum beschränkt sein sollte. Bei in vitro -Studien mit humanen, gastrointestinalen Karzinomzellen, die gegenüber Zytostatika exponiert wurden, konnte nachgewiesen werden, dass Konzentrationen von 10 µg/ml von Mitomycin oder Cisplatin bei 70 bis 80 % der Karzinomzellen [101] einen zytotoxischen Effekt bewirkten. Pharmokokinetische Studien der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie zeigten, dass 75 bis 90 % des Mitomycin und Cisplatin während der ersten Stunde absorbiert wurden. Daraus folgt, dass die Dauer der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie etwa bei einer Stunde liegen sollte.[102,103]

1.13 Steigerung des therapeutischen Effekts durch Hyperthermie.

Es gibt mehrere Wege, den zytotoxischen Effekt einer Chemotherapie zu potenzieren[104,105]. Einer davon ist die Hyperthermie. Mittels Hyperthermie kann eine bestehende Resistenz gegenüber Medikamenten durchbrochen werden. Gleichzeitig steigert sie die Penetrationsfähigkeit, Reparaturmechanismen der Tumorzellen werden blockiert und der Wirkungsgrad der Zytostatika gesteigert. Barlogie et al. beobachteten eine starke Zunahme der Zytotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Mitomycin und Hyperthermie (42 – 43 °C) [106]. Wallner und Li stellten den größten zytotoxischen Effekt bei gleichzeitiger Anwendung von Zytostatika und Hyperthermie bei einer Exposition von 1 Stunde fest[107]. Berichte verschiedener Arbeitsgruppen über die klinischen Erfahrungen mit intraoperativer, hyperthermer Peritonealperfusion bestätigen den positiven Einfluss der Hyperthermie.[21,22,108,110] sowohl bei adjuvanter, als auch bei palliativer Anwendung.

1.14 Offene und geschlossene Chemotherapie

Zur Verfügung steht die hypertherme Chemotherapie beim geschlossenen bzw. offenen Abdomen. Beide werden gleichermaßen weltweit eingesetzt. Die Analyse der Daten von Re-Operationen nach Peritonektomie plus intraperitonealer Chemotherapie bei Anwendung einer geschlossenen Technik zeigte, dass bestimmte Regionen im Peritonealraum ein erhöhtes Risiko für die Rezidivbildung hatten. Dies sind:

- das Omentum minus
- die Basis des Dünndarmmesenteriums
- das kleine Becken
- Dünndarm- / Dickdarm-Anastomosen [100]

Studien mit Farbstoffen zeigten, dass bei geschlossenem Abdomen diese Bereiche ohne Farbstoffauftrag verbleiben. Bei entsprechenden Studien am geöffneten Abdomen wiesen alle Abdominal- und Beckenoberflächen eine einheitliche Verteilung und Benetzung auf.

Andererseits wird die Chemotherapie beim geschlossenen Abdomen in vielen Zentren durchgeführt, ohne mit einem nachweislich höheren Rezidivrisiko verbunden zu sein. Obwohl zumindest für Mitomycin einen sicheren Umgang mit der Zytostatikalösung im OP gewährleistet erscheint, ist die Akzeptanz des Personals höher und die potentielle Kontamination des Operationsraumes geringer.

1.15 Quantifizierung der Peritonealcarcinose

Die Quantifizierung der Peritonealkarzinose erfolgt in der Regel anhand von drei etablierten Scores, aus Washington, Amsterdam und Paris. Diese dienen als quantitative und prognostische Indikatoren.[112] Nach Abschluss der abdominalen Exploration und einer kompletten Adhäsiolyse findet die Einstufung statt. Durch Bewertung sowohl der Verteilung, als auch der Masse der peritonealen Tumorformationen kann eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer kompletten Zytoreduktion und eines langfristigen Überlebens erfolgen. Der Peritonealcarcinose - Index ist nicht sinnvoll in der Beurteilung von hochdifferenzierten bzw. wenig invasiven Tumoren, wie z. B. Pseudomyxoma peritonaei oder zystisches Mesotheliom. (Diagramm des Peritonealcarcinose-Index siehe Anhang)

1.16 Vollständigkeit der Zytoreduktion.

Die Vollständigkeit der Zytoreduktion ist ein sehr wichtiger quantitativer Prognosefaktor [113] . Er wird verwendet, um den Tumorrest nach der Zytoreduktion einzustufen. Patienten mit einer kompletten Zytoreduktion haben eine Chance auf Langzeitüberleben. Eine unvollständige Zytoreduktion bietet selten, wenn überhaupt, eine Chance auf Heilung (siehe Anhang).

2.0 Ziele dieses Protokolls und Minimalanforderungen für die Durchführung der Therapie

Bei der Durchführung der multimodalen Therapie der Peritonealkarzinose handelt es sich um ein multimodales, interdisziplinäres Therapiekonzept. Da die Behandlung sehr komplex ist, müssen in jedem Fall Voraussetzungen innerhalb der jeweiligen Klinik erfüllt sein:

- Ausgewiesene Onkologie, mit welcher in einem interdisziplinären Tumorboard das Behandlungskonzept erstellt und mitgetragen wird. (FA für Hämatologie und Onkologie, Mitglied der DGHO/AIO
- Pathologe mit der Möglichkeit der intraoperativen Schnellschnittuntersuchung
- Intensivstation (Beatmungstherapie/SiRS-Therapie)
- Radiologie mit CT/MRT und interventioneller Expertise
- Nuklearmedizin zur Überprüfung der intraabdominellen Tracerverteilung bei geplanter intraperitonealer Chemotherapie, seitengetrennte renale clearance Untersuchung
- Gynäkologie für die interdisziplinäre Behandlung der Ovarialkarzinomrezidive
- Urologie, um den fachurologisch notwendigen operativen Support sicherzustellen
- Ernährungsberatung, insbesondere für Patienten nach Kolektomie und Gastrektomie
- Psychoonkologische Betreuungsangebote

2.1 Ziel ist es, die Durchführbarkeit, Morbidität und Letalität der Zytoreduktion, gefolgt von hyperthermer, intraoperativer, intraperitonealer Chemotherapie zu evaluieren.

2.2 Ziel ist es weiterhin, die Rezidivrate sowie die Gesamtüberlebensrate nach zytoreduktiver Operation, gefolgt von intraperitonealer Chemotherapie zu dokumentieren und evaluieren.

3.0 Einschlusskriterien

3.1.1 Peritonealkarzinose bei primären gastrointestinalen Malignomen, z.B. Appendixkarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom

3.2 Peritoneales Rezidiv eines Ovarialkarzinom

3.3 Peritoneales Mesotheliom

4.0 Ausschlusskriterien

4.1 Nicht resektable intraabdominelle Metastasen

4.2 Extraabdominelle Organmetastasen

4.3 Chemotherapie oder Radiatio des Abdomens innerhalb der letzten 4 Wochen vor Beginn der Behandlung nach dem hier vorgestellten Protokoll.

4.4 Patienten mit einem inkurablem Zweitmalignom.

4.5 Patienten mit einem Karnofksy Index < 70

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

4.7 HIV-Infektion

4.8 Floride bakterielle Infektionen

4.9 Keine ausreichende kardiopulmonale Funktion. Klinische Anamnese eines akuten Myocard-Infarktes in den letzten 6 Monaten vor der Operation; Patienten mit unzureichender Kardialfunktion nach Revaskularisationsmaßnahmen werden nicht berücksichtigt

4.10 Keine adäquate Leberfunktion mit SGOT (AST) größer als 45 IU/L und einem Gesamtbilirubinwert größer als 1.3 mg/dl

4.11 Keine ausreichende Nierenfunktion mit Harnstoff und Kreatininwerten innerhalb der normalen Toleranzen

4.12 Anormale Anzahl von Leukozyten (kleiner 4.000 per mm^3) und Thrombozyten (kleiner 150.000 mm^3)

4.13 Keine unterzeichnete Einverständniserklärung

5.0 Studienparameter

		Postoperativ				
	Präoperative	Tag 1-6	Woche 1	Woche 2	Nachfolgeunter-suchungen (wie angegeben)**	6 Monate postoperativ
Leukozyten	X	X	X	X	X	
Thrombozyten	X	X	X	X	X	
Leberwerte	X	X	X	X	X	
Nierenwerte	X	X	X	X	X	
PT, PTT	X	X*	Opt	Opt		
Tumormarker	X		X	X	X	X
EKG	X					
Röntgen Thorax	X					
CT (Abdomen, Becken)	X				X	X

6.0 Zytostatika

Diese müssen in enger Absprache mit den internistischen Onkologen/Gastroenterologen bzw. Gynäkologen festgelegt werden.

6.1 Die Auswahl der Medikamente für die perioperative intraperitoneale Chemotherapie beruht auf der Fähigkeit der Medikamente einen direkten zytotoxischen Effekt innerhalb eines kurzen Zeitintervalls zu bewirken; folglich darf deren Wirkung nicht auf eine Phase des Zellzyklus beschränkt sein. Mitomycin, Doxorubicin und Cisplatin entsprechen diesen Erfordernissen. Darüber hinaus sollte die Wirkung der Medikamente durch gleichzeitige Hyperthermie potenziert werden. Bei gleichzeitiger intraoperativer Anwendung von Zytostatika und Hyperthermie wird ein maximaler tumorizider Effekt erreicht.

6.1.1 **Mitomycin** (MMC): MMC ist ein Antitumor-Antibiotikum, dass spezifisch die DNA Synthese inhibiert. Es wurde festgestellt, dass seine toxische Wirkung auf Tumorzellen unter hypoxischen Bedingungen (in sauerstoffarmer Umgebung und bei niedrigem zellulären pH-Wert) erhöht wird. MMC wirkt nicht zellzyklusspezifisch. Nach intraperitonealer Anwendung liegt der Konzentrationsvorteil gegenüber einer intravenösen Applikation bei 20:1. Annähernd 70 % der Dosis wird durch die Peritonealhöhle in 1 Stunde absorbiert. Etwa 70 bis 80 % des Medikaments werden mit dem Urin ausgeschieden. Die für die intraperitoneale Anwendung empfohlene MMC Dosis entspricht derjenigen, die für eine intravenöse Verabreichung empfohlen wird.

6.1.2 **Cisplatin** (CDDP): CDDP ist ein Metallkomplex, das ein zentrales Platinatom enthält, das von 2 Chloratomen und 2 Ammoniakmolekülen in der CIS-Position umgeben ist. Seine biochemischen Eigenschaften sind ähnlich denen von bifunktionalen Alkylantien, die in der DNA innerhalb eines Strangs und zwischen verschiedenen Strängen Querverbindungen produzieren. Es wirkt nicht zellzyklusspezifisch. Nahezu 95 % der Dosis werden durch die Peritonealhöhle innerhalb 1 Stunde absorbiert. CDDP reichert sich in der Leber, den Nieren und im Darm an und wird durch die Nieren ausgeschieden. Die CDDP Dosis, die für eine intraperitoneale Anwendung empfohlen wird, ist dieselbe wie ein intravenöse Verabreichung.

6.1.3 **Doxorubicin** (DOX): Dox ist ein Antitumor-Antibiotikum, dass sich mit hoher Affinität an die DNA bindet, ihre Replikation und die RNA -Transkription verhindert. Das Medikament wird in der Leber metabolisiert und mit der Galle ausgeschieden, 10 % werden mit dem Urin ausgeschieden. DOX ist ein ätzendes Medikament, das in höherer Konzentration eine progressive Nekrose des Gewebes verursacht. Aufgrund von Dosierungsstudien wird eine Konzentration von 10 µ/ml für eine intraoperative hypertherme Chemotherapie vorgeschlagen[114].

6.1.4 **5-Fluorouracil** (5-FU): 5-FU ist als Analogtyp des Pyrimidins ein Antimetabolit. Es ist zellzyklusspezifisch für die S-Phase der Zellteilung. Obwohl die Konzentration in der Peritonealhöhle schnell abfällt, ist das Verhältnis von Peritonealkonzentration zu Plasmakonzentration hoch. Aufgrund der hohen Metabolisierungsrate bei einem einzigen Leberdurchgang innerhalb des Pfortaderkreislaufes, sollte 5-FU nicht angewendet werden, wenn eine Leberdysfunktion zu vermuten ist oder wenn in der Anamnese eine starke Toxizität durch intravenös verabreichtes 5-FU festgestellt wurde. Nach intraperitonealer Verabreichung liegt das Konzentrationsverhältnis von Peritonealflüssigkeit zu Plasma bei 1: 250. Die empfohlene Dosis für eine intraperitoneale Anwendung ist etwa das 1,5-fache der intravenösen Anwendung.

6.1.5 **Paclitaxel**: Paclitaxel ist ein zytotoxisches, antineoplastisches Medikament, das Tumorzellen abtötet, indem es eine exzessive Polymerisation von Tubulin und eine Dysfunktion der Mikrotubuli hervorruft. Paclitaxel wird in der Leber metabolisiert, was es für die intrapertioneale Anwendung besonders geeignet macht. Bei Wirkstoffen, die in der Leber extensiv metabolisiert werden, ist bei intraperitonealer Instillation die regionale Wirkung am ausgeprägtesten. Die

Evaluation mehrerer etablierter Zelllinien hat ergeben, dass die biologische Wirkung von Paclitaxel sowohl von der Expositionsdauer als auch der Konzentration des Medikamentes abhängig ist. Diese Eigenschaften können möglicherweise bei intraperitonealer Instillation optimiert werden. Nach intraperitonealer Anwendung beträgt das Konzentrationsverhältnis zwischen Peritonealflüssigkeit und Plasma im Menschen 1:1000. Die für die intraperitoneale Anwendung empfohlene Dosis ist etwa doppelt so hoch wie bei intravenöser Anwendung.

6.2 Zusätzliche regionale oder systemische Chemotherapiebehandlungen.

6.2.1 Weiterführende systemische Antitumortherapie wird für Patienten mit Coloncarcinom mit positiven Lymphknoten empfohlen.

6.2.2 Weitergehende systemische Antitumortherapie wird für Patientinnen mit Ovarialcarcinom empfohlen.

6.2.3 Einige Patienten können von einer second look - Operation profitieren, bei der erneut eine Zytoreduktion und eine perioperative intraperitoneale Chemotherapie durchgeführt werden.

6.3 Toxizität der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie.

6.3.1 Cisplatin. Die dosislimitierende Nebenwirkung von CDDP liegt in der dosisabhängigen und kumulativen renalen Toxizität. Weitere toxische Wirkungen sind Ototoxizität, Myelosuppression, Übelkeit und Erbrechen, Haarausfall und periphere Neuropathie.

6.3.2 Mitomycin. Die Toxizität dieses Medikamentes liegt in Übelkeit und Erbrechen, Myelosuppression, die 3 bis 4 Wochen nach der Verabreichung einsetzt, Pneumonitis und Niereninsuffizienz. Bei intraperitonealer Verabreichung wurde MMC mit einer Vernarbung der Peritonealoberflächen in Verbindung gebracht. Eine spontane Fistelbildung wurde bei einigen Patienten beobachtet, jedoch sollte dies bei genauer Dosiszumessung vermeidbar sein. Die maximale Gesamtdosis für einen Patienten sollte 100 mg nicht überschreiten, um die Gefahr eines hämolytischen urämischen Syndroms zu vermeiden, das gewöhnlich eine fatale Komplikation darstellt.

6.3.3 Doxorubicin. Die häufigsten Nebenwirkungen von Dox sind Myelosuppression, Alopezie und gastrointestinale Symptome. Cardiotoxische Wirkungen hängen von der kumulativen Dosis und den Spitzenwerten der Plasmakonzentration ab. Eine intrakavitäre Anwendung in hoher Dosis wurde mit einer sklerosierenden Peritonitis in Zusammenhang gebracht. Die Verabreichung von Dox kann zu einem Radition - Recall-Phänomen führen. Dox ist ein ätzendes Medikament, das eine progressive Gewebsnekrose verursachen kann.

6.3.4 5-Fluorouracil. Die häufigste Nebenwirkung von 5-FU ist Myelosupression. Diese ist gewöhnlich von begrenzter Dauer, wobei die Dauer durch Gabe von Granulozyten stimulierenden Medikamenten verkürzt werden kann. Ein genetisch bedingter Enzymmangel, der einen verzögerten Metabolismus und Cardiotoxizität verursachen kann, ist sehr selten.

6.3.5 Paclitaxel. Als ungünstige Nebenwirkungen des perioperativen Einsatzes von Paclitaxel gelten langsame Wundheilung innerhalb des Abdomens und des Beckens aufgrund der hohen lokalen und regionalen Konzentration des Medikamentes über einen längeren Zeitraum. Neutropenie ist eine dosislimitierende Nebenwirkung bei intravenöser Gabe, jedoch wird eine Neutropenie bei intraperitonealer Anwendung nur selten festgestellt. Wiederholte intraperitoneale Anwendung über mehrere Monate hinweg, kann zu einer peritonealen Entzündung und Fibrose führen, die auf eine Hypersensitivitätsreaktion zurückgeführt werden. Eine solche allergische Reaktion wurde nach früh postoperativer intraperitonealer Anwendung nicht beobachtet.

6.3.6 Spezielle unerwünschte Nebenwirkungen bei intraperitonealer Chemotherapie umfassen Beschwerden und Kurzatmigkeit infolge eines erhöhten abdominellen Druckes, Pankreatitis, wie Fieber, Schüttelfrost und ein hartes Abdomen bedingt durch eine chemische Peritonitis mit Überempfindlichkeit und Abdominalschmerz . Eine Leckage von Chemotherapie entlang der Drainagen macht bisweilen eine zusätzliche Tabaksbeutelnaht erforderlich.

6.3.7 Potentielle Risiken aufgrund von liegenden Drainagekathetern umfassen Hämorrhagien, Infektionen, Verlust der Durchgängigkeit eines Katheters, Fibrose der peritonealen Oberflächen in unmittelbarer Nähe des Katheters und Schmerzen beim Ziehen der Drainage.

6.3.8 Theoretisch besteht ein erhöhtes Risiko einer schlechteren Wundheilung oder eines Anastomosenbruchs, jedoch wurde praktisch keine erhöhte Häufigkeit beobachtet.

6.3.9 Potentielle Komplikationen durch intraperitoneale Hyperthermie umfassen Gewebsnekrosen mit dem Risiko für intestinale Fisteln oder Nahtinsuffizienz. Ein langsames Wiedereinsetzen der Darmfunktion wird häufig beobachtet; in diesen Fällen verlängert sich der Zeitraum der nasogastrischen Drainage und parenteralen Ernährung. Weiterhin ist eine thermotoxische Wirkung auf das Gehirn nicht auszuschließen.

6.3.10 Die hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie wird die Anästhesiezeit der Operation um etwa 80 Minuten verlängern.

6.4 Regime der medikamentösen Behandlung

Diese müssen in enger Absprache mit den internistischen Onkologen/Gastroenterologen festgelegt werden. Als Vorschlag können folgende Regime eingesetzt werden:

6.4.1 MMC 15 mg/m^2 – Coloncarcinom, Appendixcarcinom, Magencarcinom.

6.4.2 CDDP 50 mg/m^2 + DOX 15 mg/m^2 – Ovarialcarcinom, peritoneales Mesotheliom, intraabdominales Sarcom, Magencarcinom.

6.4.3 Alle intraoperativ verwendeten intraperitonealen Medikamente werden als peritoneale Dialyselösung in 3000 cm³ in 1,5 %iger Dextroselösung angewandt.

6.4.4 5-FU 650 mg/m^2 pro Tag in 1,5 %iger Dextroselösung als Lösung für die Peritonealdialyse bei Coloncarcinom und Appendixcarcinom. Diese Behandlung wird als frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie an den ersten 5 postoperativen Tagen eingesetzt.

6.4.5 Paclitaxel 20 mg/m^2 pro Tag für die Dauer von 5 Tagen in 1 Liter Flüssigkeit bei Magencarcinom und Ovarialcarcinom.

7.0 Ablauf der Peritonektomie mit intraoperativer hyperthermer Chemotherapie

7.1 Bei infrage kommenden Patienten wird je nach Lage und Stadium des Primärtumors eine Standardresektion durchgeführt. Zusätzlich zur Resektion des Primärtumors wird eine Peritonektomie als zytoreduktive Maßnahme durchgeführt. Das Ausmaß der Peritonektomie ist davon abhängig zu machen, dass der verbleibende Tumorrest von einer intraperitonealen Chemotherapie erfolgversprechend zerstört werden kann.[115]. Das Ziel des operativen Vorgehens liegt darin, dass der Patient makroskopisch frei von Tumorknoten ist oder das Peritoneum höchstens mit einem geringen Restvolumen belegt ist, wobei die Knoten höchstens eine Größe von 1 bis 2 mm haben dürfen. Die Behandlungsstrategie ist so ausgelegt, dass der Patient geheilt oder effektiv palliativ behandelt wird, wobei das intraoperative oder postoperative Risiko verantwortbar bleiben muss. Peritonektomieverfahren sollten eingesetzt werden, um Tumorknoten auf dem parietalen Peritoneum zu resezierten. Eine mehr oder weniger umfangreiche Omentektomie ist bei allen Patienten nach Möglichkeit durchzuführen, um die Verteilung der Chemotherapielösung zur Bursa omentalis zu erleichtern. Die Anlage eines Ileostoma ist häufig notwendig, um die Gefahr einer Fistelbildung und einer Nahtinsuffizienz abzuwenden[116]. Wenn eine vollständige Gastrektomie durchgeführt wird, kann eine hohe Jejunostomie empfehlenswert sein. .

7.1. **Indikationen für eine temporäre Ileostomie sind wie folgt.**

1. Extensives Trauma der Dünndarmoberflächen infolge der elektrochirurgischen Entfernung von Tumorknoten auf diesem Organ.
2. Extensive Kolonresektion, so dass eine ileorectale oder colorectale Anastomose notwendig wird.
3. Vorausgehende Strahlentherapie des Beckens bei einer kolorektalen Anastomose.
4. Zytoreduktion bei bestehendem Subileus.
5. Extensive Adhäsiolyse mit der Notwendigkeit von multiplen Darmübernähungen.
6. Vorausgehende intraperitoneale Chemotherape.
7. Vorausgehende Strahlentherapie.
8. Ausgedehnte Adhäsiolyse

7.2 **Hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie**

7.2.1 Nach Abschluss der Resektionsmaßnahmen wird die intraoperative hypertherme Perfusion ausgeführt. Die Rekonstruktion erfolgt nach oder vor der Beendigung der Perfusion und das Abdomen wird in der üblichen Weise geschlossen[118].

7.2.2 Die intraoperative Chemotherapie kann beim offenen oder geschlossenen Abdomen durchgeführt werden.

7.2.3 Die intraoperative Hydrierung des Patienten erfolgt vor Beginn der hyperthermen Perfusion durch eine abgestimmte Volumenexpansion mittels kristalloider und kolloider Lösungen. Des Weiteren erfolgt eine kontinuierliche intravenöse Infusion von Dopamin in niedriger Dosierung (2-5 mcg/kg/min). Es wird versucht die Urinausscheidung während der Perfusion und mindestens noch 1 Stunde danach auf einem Minimalwert von 100 cm³/Stunde zu halten. Falls nötig wird Furosemid 10 bis 20 mg gegeben. .

7.2.4 Nach der Resektion werden vier 10 mm Unterdruckdrainagen in die vier Abdominalquadranten platziert. Ein Tenckhoff Katheter wird nahe des Resektionsbettes positioniert; dieser Katheter wird als Zuflussleitung verwendet. Temperaturfühler werden im Abdomen platziert

und im oberen, mittleren und unteren Abdomen positioniert, um die intraperitoneale Temperatur während der Perfusion zu kontrollieren. Die Haut wird während der intraperitonealen Chemotherapie mit einem Retraktorsystem nach oben gezogen. Zusätzlich wird ein Rauchabzug unter diesem Instrument angebracht, um damit Dämpfe durch ein Kohlefiltersystem abzusaugen. Nachdem mit der Peritoneal-Dialyselösung der Perfusionskreislauf auf Lecks kontrolliert wurde, werden dem Perfusat die Chemotherapeutika hinzugefügt.

7.2.5 Die Perfusion dauert 60 Minuten. Die Perfusion wird mittels Wärmetauscher und Rollenpumpen bei einer Durchflussrate von 1000 ml / min. sichergestellt. Die In flow – Temperatur liegt bei 45 bis 48 °C. Die Temperatur innerhalb der Abdominalhöhle sollte bei 41 bis 43 °C gehalten werden.

7.2.6 Management der hyperthermen intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie.

7.2.6.1 Der Perfusionskreislauf ist mit 1 Liter 1,5 %iger Dextrose als peritoneale Dialyselösung zu testen. .

7.2.6.2 Die Gesamtmenge von 3 Litern Chemotherapielösung wird für das Abdomen und das Becken verwendet, wobei das Reservoir möglichst leer zu halten ist, aber auch ein Überlaufen ist zu vermeiden. Zusätzliche Flüssigkeit kann hinzugefügt werden, damit die Darmschlingen von der hyperthermen Chemotherapielösung kontinuierlich bedeckt bleiben.

7.2.6.3 Während der Perfusion ist kontinuierlich eine manuelle Lösung von Verklebungen auszuführen. Regelmäßig sollte dabei der Dünndarm voneinander gelöst werden, der rechte Teil der Leber angehoben werden und die Bursa omentalis, der Processus caudatus, das kleine Becken und Retroperitoneum für die Spülung zugänglich gemacht werden. Alle Darmteile, die für eine Anastomose verwendet werden, sollten in besonderer Weise mit der Lösung benetzt werden.

7.2.6.4 Alle viszeralen Resektionen und Peritonektomien sind vor der intraperitonealen Chemotherapiebehandlung durchzuführen. Die Elektroevaporation von Knoten auf der Oberfläche des Dünndarms kann während der hyperthermen Chemotherapieperfusion durchgeführt werden. Alle Darmanastomosen und Rekonstruktionen sind nach der hyperthermen Perfusion durchzuführen.

7.2.6.5 Die Temperatur an der Wärmeeinheit sollte 48 °C nicht überschreiten. Am Wärmetauscher sollten 46 °C, im Zufluss 43 °C nicht überschritten werden. Die Maximaltemperatur abdominell darf höchstens bei 43 C° liegen. Nach Ende der Perfusion wird die Lösung über Drainagen abgeleitet und in geeigneter Weise entsorgt, die Temperaturfühler werden entfernt. Die Drainagen und der Tenckhoff-Katheter verbleiben.

7.2.6.6 Die Kontinuität des Gastrointestinaltraktes wird in der notwendigen Weise wieder hergestellt und das Abdomen geschlossen. In der unmittelbar postoperativen Phase erfolgt die abdominelle Spülung mit 5-Fluorouracil oder Paclitaxel.

7.2.6.7 Fakultativ kann die intraperitoneale Chemotherapie auch beim geschlossenen Abdomen durchgeführt werden. Die Lage der Drainagen und der Temperatursonden erfolgt wie bei der offenen Methode. Die Haut wird wasserdicht verschlossen und die Chemotherapie über die Pumpe durchgeführt. Das Volumen beträgt 3-6 Liter, je nach Ausmaß der Resektion. Nach der Chemotherapie wird die Bauchdecke verschlossen.

7.2.6.8 Die Durchführung der Anastomosen im Bereich des gastrointestinalen Traktes kann auch vor der Durchführng der Chemotherapie erfolgen.

8. Morbidität und Letalität

8.1 Beeinträchtigung der Wundheilung

Eine perioperativ eingesetzte intraperitoneale Chemotherapie kann die Wundheilung verschlechtern und die Heilung der intestinalen Anastomosen verringern. Allerdings war in experimentellen Untersuchungen die Durchgängigkeit der intestinalen Anastomosen unter gleichzeitiger intraperitonealer Chemotherapie ebenso hoch bzw. die Rate an Leckagen ebenso gering wie bei alleiniger Resektion. Klinische Studien[119] haben keine erhöhten Raten an Anastomoseninsuffizienzen bei intraperitonealer Chemotherapie[120-123] oder hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie aufzeigen können. [124]. In einer prospektiven Studie wurde bezüglich einer früh-postoperativen (Tag 1-5) intraperitonealen Chemotherapie eine erhöhte Rate abdomineller septischer Komplikationen jedoch ohne Anastomoseninsuffizienz festgestellt. Diese Ergebnisse stammen aus der Frühphase der Kombinationstherapie. Mit wachsender Erfahrung der behandelnden Ärzte ging die Komplikationsrate auf einen normalen Wert zurück([122]. Bei intraperitonealer Chemotherapie in Kombination mit chirurgischer Zytoreduktion beruhte die Morbidität hauptsächlich auf dem Umfang des operativen Eingriffs und vorausgehenden Behandlungen, insbesondere Strahlentherapie[124].

8.2 Morbidität

Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist eine verlängerte Darmparalyse. In 4 % bildet sich eine spontane Darmfistel aus. Eine hämatologische Toxizität treten selten auf; wenn sie jedoch auftritt, ist sie mit einer Mortalität von 75 % behaftet. [125]. Der gefährlichste Komplikationstyp, nämlich eine Kombination aus chirurgischen intraabdominalen Komplikationen, wie Anastomosen - Leckage oder Darmfistel und hämatogener Toxizität tritt bei weniger als 2 % der Patienten auf. Die intraoperative abdominellle Hyperthermie von 43 °C führt bei manchen Patienten zu einer Verminderung des Sauerstofftransports im Splanchnicus – Gebiet, venösem Pooling im Abdominalbereich, Abfall des arteriellen Druckes und erhöhtem Sauerstoffverbrauch sowie zunehmendem Gewebsödem[126]. Eine großzügige Flüssigkeitszufuhr während der Hyperthermie ist notwendig; der Anästhesist[127] sollte entsprechende Erfahrung besitzen. Cisplatin und Mitomycin C haben eine toxische Wirkung auf die Nieren; daher ist während der Behandlung eine konsequente Diurese (200 C alle 15 Minuten) sicher zu stellen. Weiterhin wird durch die intraperitoneale Chemotherapie eine lokale, nicht spezifische Immunreaktion außer Kraft gesetzt. Eine strikte aseptische Vorgehensweise muss intraoperativ gewährleistet sein.

8.3 Postoperatives Management zur Minimierung von Morbidität und Mortalität.

8.3.1 Verlängerte Darmparalyse.

8.3.1.1 Die nasogastrische Ablaufsonde wird aufrechterhalten, bis der Gallenabfluss über die Drainage zurückgeht, sich Darmaktivität eingestellt hat und Windabgang über den After festgestellt werden konnte. Der nasogastrische Output sollte bei weniger als 750 cc/Tag liegen.

8.3.1.2 Die vollständige parenterale Ernährung wird beibehalten, bis der Patient in der Lage ist, Nahrung in der benötigten Kalorienmenge aufzunehmen.

8.3.2 Verlängerte Blasenatonie nach Peritonektomie im Becken.

8.3.2.1 Ein Foley-Katheter wird beibehalten für die Dauer von 10 Tagen oder bis der Patient uneingeschränkt aufstehen kann. Ein suprapubischer Katheter kann gelegt werden.

8.3.2.2 8 Stunden nach Entfernung des Foley-Katheters wird bei jedem Patienten durch Einführung eines Katheters die vollständige Entleerung der Blase überprüft.

8.3.2.3 Ist die residuale Urinmenge größer als 50 ml, wird der Patient angewiesen, eine intermittierende Katheterisierung durchzuführen.

8.3.2.4 Infektionen des Harnweges werden mit einem geeigneten Antibiotikum behandelt.

8.3.3 Prophylaxe gegen Peripancreatitis.

8.3.3.1 Eine geschlossene Absaugdrainage wird im linken oberen Quadranten belassen.

8.3.3.2 Falls der Patient Fieber entwickelt, sollte die Drainageflüssigkeit aus dem linken oberen Quadranten auf Amylase und Lipase überprüft werden.

8.4 Sicherheitsregeln für das OP Personal.

8.4.1 Ein Liter 1,5 %iger Dextroselösung als peritoneale Dialyselösung lässt man im System zirkulieren, um dessen Dichtigkeit zu überprüfen, bevor Chemotherapeutika hinzugefügt werden.

8.4.2 Das offene Abdomen wird während der intraperitonealen Chemotherapie abgedeckt.

8.4.3 Während der gesamten Dauer der abdominalen Chemotherapie werden die sich unter der Plastikabdeckung bildenden Dämpfe abgesaugt und durch ein Filtersystem geleitet.

8.4.4 Es sind doppelte Handschuhe zu tragen, wobei der äußere Handschuh bis zum Ellenbogen reichen muss und mit Selbstklebeband zu sichern ist.

8.4.5 Ein flüssigkeitsdichter Mantel ist zu tragen.

8.4.6 Alle im OP Anwesenden tragen während der gesamten Chemotherapie einen Augenschutz.

8.4.7 Sondermüllbehälter müssen bereit stehen.

8.4.8 Alle zytostatikabesetzten Flüssigkeiten und Proben müssen Warnhinweise tragen.

9. Evaluation der Ergebnisse und statistische Analyse

9.1 Die Toxizität der Therapie wird für alle Patienten vom Zeitpunkt der Operation an über die nachfolgende Behandlung und das Follow-up dokumentiert. Eine für dieses Protokoll spezifische Einstufung von Morbidität und Mortalität ist zu verwenden.

9.2 Die Gesamtüberlebenszeit der Patienten ist zu dokumentieren.

9.3 Art und Rate an Rezidiven ist zu dokumentieren, um die Wirkung der intraperitonealen Chemotherapie auf die Krankheit näher zu determinieren.

9.4 Statistische Analyse - mit diesem Protokoll sollten insgesamt zunächst 20 Patienten behandelt werden, um die Sicherheit und Durchführbarkeit der chirurgischen Resektion in Kombination mit hyperthermer intraoperativer intraperitonealer Chemotherapie für lokal fortgeschrittene intraabdominale Tumore mit peritonealer Ausbreitung nachweisen zu können. Die Toxizität der Medikamente, Gründe für Misserfolge und die Gesamtüberlebensrate werden dokumentiert. Morbidität und Mortalität der Kombination aus Operation und Chemotherapie sollen erfasst werden.

10. Literatur

1. Stephens A.D., White S.K., Sugarbaker P.H.: Guidelines for the safe administration of perioperative intraperitoneal chemotherapy. In: Bleiberg H., Rougier P., Wilke W.I. (eds.); Management of Colorectal Cancer. Martin Dunitz: London 1998, pp. 145-152.

2. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., et al.: Digestive surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemo-hyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: A phase II study. J Clin Oncol 2003, 21:799-806.

3. Zeng Z., Cohen A., Hajdu S., et al.: Serosal cytologic study to determine free mesothelial penetration of intraperitoneal colon cancer. Cancer 1992, 70:737-740.

4. Pomeranz A., Garloch J.: Postoperative recurrence of cancer of colon due to desquamated malignant cells. JAMA 1955, 158:1434-1436.

5. Quan S.H.Q.: Cul-de-sac smears for cancer cells. Surgery 1959, 45:258-263.

6. Moore G., Sako K., Kondo T., et al.: Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. Surg Gynecol Obstet 1961, 112:469-474.

7. Ambrose N., MacDonald F., Young J., et al.: Monoclonal antibodies and cytological detection for free malignant cells in the peritoneal cavity during resection of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 1989, 15:99-102.

8. Newland R., Chapuis P., Smyth E.: The prognostic value of substaging colorectal carcinoma: A prognostic study of 1117 cases with standardized pathology. Cancer 1987, 60:852-857.

9. Russel A., Delton J., Reheis C., et al.: Adenocarcinoma of the colon: An autopsy study with implications for new therapeutic strategies. Cancer 1985, 56:1446-1451.

10. Galandiuk S., Wieland H., Moertel C.G., et al.: Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. Surg Gynecol Obstet 1992, 174:27-32.

11. Chu D.Z.J., Lang N.P., Thompson C., Osteen P.K., Westbrook K.C.: Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: A prospective study of prognostic factors. Cancer 1989, 63:364-367.

12. Sadaghi B., Arvieux C., Glehen O., Beaujard A.C., Rivoire M., et al.: Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies. Results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer 2000, 88:360-365.

13. Spears H., Petrelli N., Herrera L., et al.: Treatment of bowel obstruction after operation for colorectal carcinoma. Am J Surg 1998, 155:383-386.

14. Turnbull A., Guerra J., Starnes H.: Results of surgery for obstructing carcinomatosis of gastrointestinal, pancreatic or biliary origin. J Clin Oncol 1989, 7:381-386.

15. Gwin J., Hoffman J., Eisenberg B.: Surgical management of non-hepatic intra-abdominal recurrence of carcinoma of the colon. Dis Colon Rectum 1993, 36(6):540-544.

16. Averbach A.M., Sugarbaker P.H.: Recurrent intraabdominal cancer with intestinal obstruction. Int Surg 1995, 80(2):141-146.

17. Sugarbaker P.H.: Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1999, 43(suppl):S15-S25.

18. Sugarbaker P.H., Ronnett B.M., Archer A., et al.: Pseudomyxoma peritonei syndrome. Adv Surg 1997, 30:233-280.

19. Elias D., Gachot B., Bonvallot S., Blot F., Sabourin J-C, Ducreux M., Rougier P., Lasser P.: Carcinoses peritoneales traitees par exerese complete et chimiotherapie intra-peritoneale postoperatoire immediate (CIPPI). Etude de phase II portant sur 54 malades. Gastroenterol Clin Biol 1997, 21:181-187.

20. Fujimoto S., Takahashi M., Endoh F., et al.: A clinical pilot study combining surgery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent local recurrence of rectal cancer. Ann Surg 1991, 213(1):43-47.

21. Yamaguchi A., Tsukioka Y., Fushida S., et al.: Intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal dissemination of colorectal cancers. Dis Colon Rectum 1992, 35(10):964-968.

22. Verwaal V.J., van Ruth S., Bree E.D., et al.: Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy vs. systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis from colon cancer. J Clin Oncol (in press).

23. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T.: Progress in gastric surgery in Japan and its limits of radicality. World J Surg 1987, 11:418-425.

24. Kaibara N., Sumi K., Yonekawa M., Ohta M., Makino M., Kimura O., Nishido H., Koga S.: Does extensive dissection of lymph nodes improve results of surgical treatment of gastric cancer? Am J Surg 1990, 159:218-221.

25. Korenaga D., Moriguchi S., Orita H., Kakeji Y., Haraguchi M., Maehara Y., Sugimachi K.: Trends in survival rates in Japanese patients with advanced carcinoma of the stomach. Surg Gynecol Obstet 1992, 174:387-393.

26. Bruckner H.W., Stablein D.M.: Sites of treatment failure: Gastrointestinal Tumor Study Group analyses of gastric, pancreatic, and colorectal trials. Cancer Treat Symp 1983, 2:199-210.

27. Gunderson L.L., Sosin H.: Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1982, 8:1-11.

28. Wisbeck W.M., Becher E.M., Russel A.H.: Adenocarcinoma of the stomach: Autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. Radiother Oncol 1986, 7:13-18.

29. Landry J., Tepper J.E., Wood W.C., Orlow Moulton E., Koerner F., Sullinger J.: Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990, 19:1357-1362.

30. Hermans J., Bonenkamp J.J., Boon M.C., Bunt AMG., Ohyama S., Sasako M., van de Velde CJH.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 1993, 11:1441-1447.

31. Wils J., Meyer J-J., Wilke H.: Current status and future directions in the treatment of localized gastric cancer. Ann Oncol 1994, 5(suppl.3):69-72.

32. Iwanaga T., Koyama H., Furukawa H., Taiguchi H., Wada A., Tateishi R.: Mechanisms of late recurrence after radical surgery for gastric carcinoma. Am J Surg 1978, 135:637-640.

33. Duarte I., Llanos O.: Patterns of metastases in intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach. Hum Pathol 1981, 12(3):237-242.

34. Rhomberg W., Gruber U.: Liver metastasis in cancer of the stomach and its dependence on the histology of primary tumor: an autopsy study on 102 cases. Clin Expl Metastasis 1989, 7(6):585-590.

35. Haraguchi M., Okamura T., Sugimachi K.: Accurate prognostic value of morphovolumetric analysis of advanced carcinoma of the stomach. Surg Gynecol Obstet 1987, 164:335-339.

36. Esaki Y., Hirayama R., Hirokawa K.: A comparison of patterns of metastasis in gastric cancer by histologic type and age. Cancer 1990, 65:2086-2090.

37. Maehara Y., Moriguchi S., Orita H., Kakeju Y., Haraguchi M., Korenaga D., Sugimachi K.: Lower survival rate for patients with carcinoma of the stomach of Borrmann type IV after gastric resection. Surg Gynecol Obstet 1992, 175:13-16.

38. Takahashi Y., Mai M., Ogino T.: Relationship of the metastatic patterns to histology of the primary tumor. Jpn J Cancer Clin 1985, 31(14):1792-1796.

39. Kodera Y., Yamamura Y., Shimizu Y., Torii A., Hirai T., Kenzo Y., Morimoto T., Kato T.: Peritoneal washing cytology: Prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. J Surg Oncol 1999, 72:60-65.

40. Nekarda H., Gess C., Stark M., et al.: Immunocytochemically detected free peritoneal tumour cells (FPTC) are a strong prognostic factor in gastric carcinoma. Br J Cancer 1999, 79:611-619.

41. Sugarbaker P.H., Yonemura Y.: Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding. Best palliation with a ray of hope. Oncology 2000, 58:96-107.

42. Antman K., Shemin R., Ryan L., et al.: Malignant mesothelioma: Prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital Experience over two decades, 1965-1985. J Clin Oncol 1988, 6:147-153.

43. Moertel C.G.: Peritoneal mesothelioma. Gastroenterology 1972, 63:346-50.

44. Brenner J., Sordillo P.P., Magill G.B., et al.: Malignant peritoneal mesothelioma. Am J Gastroenterol 1981, 75:311-313.

45. Van Gelder T., Hoogsteden H.C., Versnel M.A., et al.: Malignant peritoneal mesothelioma: A series of 19 cases. Digestion 1989, 43:222-227.

46. Pfeifle C.E., Howell S.B., Markman M.: Intracavitary cisplatin chemotherapy for mesothelioma. Cancer Treat Rev 1985, 69:205-207.

47. Markman M., Cleary S., Pfeifle C., Howell S.: Cisplatin administered by the intracavitary route as treatment for malignant mesothelioma. Cancer 1986, 58:18-21.

48. Markman M., Kelsen D.: Intraperitoneal cisplatin and mitomycin as treatment for malignant peritoneal mesothelioma. Reg Cancer Treat 1989, 2:49-53.

49. Vidal-Jove J., Sweatman T.W., Israel M., et al.: A curative approach to malignant peritoneal mesothelioma. Reg Cancer Treat 1991, 113:631-636.

50. Ma G., Bartlett D.L, Reed E., et al.: Continuous hyperthermic prfuison (CHPP) with cisplatin (CDDP) for treatment of peritoneal mesothelioma. Proc. ASCO 1996, 15:1796.

51. Markman M., Kelsen D.: Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant mesothelioma. Cancer Res Clin Oncol 1992, 118:547-550.

52. Feldman A.L., Libutti S.K., Pingpank J.F., Bartlett D.L., Beresnev T.H., Mavroukakis S.M., Steinberg S.M., Liewehr D.J., Kleiner D.E., Alexander H.R.: Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical resection/debulking and intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol (in press).

53. Sugarbaker P.H., Welch L., Mohamed F., Glehen O.: A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. Surg Oncol Clin N Am 2003, 12(3):605-621.

54. Neijt J.P., ten Bokkel Huinink W.W., van der Burg MEI, et al.: Randomized trial comparing two combination chemotherapy regimens (CHAP-5 vs CP) in advanced ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1987, 5:1157-1168.

55. Omura G.A., Bundy B.N., Berek J.S., et al.: Randomized trial of cyclophosphamide plus cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: a GOGS. J Clin Oncol 1989, 7:457-465.

56. Markman M.: Intraperitoneal antineoplastic agents for tumors principally confined to the peritoneal cavity. Cancer Treat Rev 1986, 13:219-242.

57. Kirmani S., Lucas W.E., Kim S., et al.: A phasae II trial of intraperitoneal cisplatin and etoposide as salvage treatment for minimal residual ovarian carcinoma. J Clin Oncol 1991, 9:649-657.

58. Alberts D.S., Liu P.Y., Hannigan E.V., et al.: Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. N Engl J Med 1996, 335:1950-1955.

59. Cody H.S., Trumbull A.D., Fortner J.G., Hadju S.I.: The continuing challenge of retroperitoneal sarcomas. Cancer 1981, 47:2147-2152.

60. McGrath P.C., Neifeld J.P., Lawrence W. Jr., De May R.M., Kay S., Horsley J.S. III, Parker G.A.: Improved survival following complete excision of retroperitoneal sarcomas. Ann Surg 1984, 200:200-204.

61. Karakousis C.P., Velez A.F., Emrich L.J.: Management of retroperitoneal sarcomas and patient survival. Am J Surg 1985, 150:376-380.

62. Storm F.K., Sondak V.K., Economou J.S.: Sarcomas of the retroperitoneum. In: Eilber et al (eds.); Soft Tissue Sarcomas. Grune & Stratton: New York 1987, pp. 239-274.

63. Glenn J., Sindelar W.F., Kinsella T., Glatstein S., Tepper J., Costa J., Baker A., Sugarbaker P.H., Brennan M.F., Seipp C., Wesley R., Young R.C., Rosenberg S.A.: Results of multimodality therapy of resectable soft-tissue sarcomas of the retroperitoneum. Surgery 1985, 316-325.

64. Potter D.A., Glenn J., Kinsella T., Glatstein E., Lack E.E., Restrepo C., White D.E., Seipp C.A., Wesley R., Rosenberg S.A.: Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. J Clin Oncol 1985, 3:353-366.

65. Bramwell V.H.C., Rouesse J., Santoro A., Buesa J., Somers R., Thomas D., Sylvester R., Pinedo H.M.: European experience of adjuvant chemotherapy for soft tissue sarcoma: Preliminary report of randomized trial of cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dacarbazine. Cancer Treat Symp 1985, 3:99-107.

66. Antman K., Amato D., Lerner H., Suit H., Carson J., Wood W., Proppe K., Harmon D., Carey R., Greenberger J., Wilson R.: Pooled results of two randomized trials of adjuvant doxorubicin for sarcomas: An ECOG and DFCI/MGH Study. In: Jones S.E., Salmon S.E. (eds.); Adjuvant Therapy of Cancer, IV. Grune & Stratton: New York 1984, pp. 611-620.

67. Antman K., Amato D., Lerner H., Suit H.D., Carson J., Wood W.C., Proppe K., Carey R., Greenberger J., Wilson R.: Adjuvant doxorubicin for sarcomas: Data from the ECOG and DFCI/MGH studies. Cancer Treat Symp 1985, 3:109-115.

68. Antman K., Amato D., Pilepich M., Lerner H., Balcerzak S., Borden E., Baker L.: Preliminary results of a randomized intergroup soft tissue sarcoma adjuvant trial of doxorubicin versus observation. In: Salmon V.S. (ed.); Adjuvant Therapy of Cancer. Grune & Stratton: Orlando 1987.

69. Omura G.A., Blessing J.A., Major F., Lifshitz S., Ehrlich C.E., Mangan C., Beecham J., Park R., Silverberg S.: A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: A gynecologic oncology group study. J Clin Oncol 1985, 3:1240-1245.

70. Kinsella T.J., Sindelar W.F., Lack E., Glatstein E., Rosenberg S.A.: Preliminary results of a randomized study of adjuvant radiation therapy in resectable adult retroperitoneal soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1988, 6:18-25.

71. Wist E., Solheim O.P., Jacobsen A.B. Blom P.: Primary retroperitoneal sarcomas. A review of 36 cases. Acta Radiol Oncol 1985, 24:305-310.

72. Harrison L.B., Gutierrez E., Fischer J.J.: Retroperitoneal sarcomas: The Yale experience. J Surg Oncol 1986, 32:159-164.

73. Tepper J.E., Suit H.D., Wood W.C., Proppe K.H., Harmon D., McNulty P.: Radiation therapy of retroperitoneal soft tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Bio Phys 1984, 10:825-830.

74. Fortner J., Martin S., Hadju S., Turbull A.: Primary sarcoma of the retroperitoneum. Semin Oncol 1981, 8:180-184.

75. Berthet B., Sugarbaker T.A., Chang D., Sugarbaker P.H.: Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. Eur J Cancer 1999, 35(3):413-419.

76. Eroglu A., Kocaoglu H., Demirci S., Akgul H.: Retroperitoneal soft tissue sarcoma: Effect of hyperthermic total abdominal perfusion. Tumori 1999, 85:259-264.

77. Eilber F.C., Rosen G., Forscher C., Nelson S.D., Dorey F.J., Eilber F.R.: Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas. Ann Surg Oncol 1999, 6(7):645-650.

78. Pestieau S.R., Sugarbaker P.H.: Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: A comparison of concomitant versus delayed management. Dis Colon Rectum 2000, 43:1341-1348.

79. McQuellon R.P., Loggie B.W., Lehman A.B., Russel G.B. Fleming R.A., et al.: Long-term survivorship and quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2003, 10:155-162.

80. Koga S., Kaibara N., Litsuka Y., Kudo H., Kumura A., Kiraoka H.: Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol 1984, 108:236-238.

81. Baba H., Korenaga D., Haraguchi M., Okamura T., Saito A., Watanabe A., Sugimachi K.: Width of serosal invasion and prognosis in advanced human gastric cancer with special reference to the mode of tumor invasion. Cancer 1989, 64:2482-2486.

82. Haraguchi M., Watanabe A., Kakeji Y., Tsujitani S., Baba H., Maehara Y., Sugimahi K.: Prognostic significance of serosal invasion in carcinoma of the stomach. Surg Gynecol Obstet 1991, 172:29-32.

83. Hansen E., Wolff N., Knuechel R., Ruschoff J., Hofstaedter F., Taeger K.: Tumor cells in blood shed from the surgical field. Arch Surg Oncol 1995, 130:387-393.

84. Izuka Y., Kaneshita S., Taneda O., Takeuchi T., Koga S.: Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. Cancer 1979, 44:1476-1486.

85. Tanida O., Kaneshima S., Izuka Y., Kuda H., Kigasu Y., Koga S.: Viability of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric carcinoma. Acta Cytol 1982, 26:681-687.

86. Zoetmulder F.: Modelstudies over het colorectale carcinoom. Amsterdam, Rodopi 1982.

87. Nishimura S., Chung Y.S., Yashiro M., Inoue T., Sowa M.: Role of adhesion molecule for the interaction between gastric carcinoma cells and the peritoneum in the peritoneal implantation. Proc Am Ass Cancer Res, 86th annual meeting, Toronto, Canada, 1995, 36:402.

88. Dvorak H.F., Senger D.R., Dvorak A.M.: Fibrin formation: implication for tumor growth and metastasis. In: Hohn K.V. and Sloane B.F. (eds.); Hemostasis Mechanisms and Mestastasis, Martinus Nijhoff, 1984, 94-114.

89. Gunji Y., Gorelik E.: Role of fibrin coagulation in protection of murine tumor cells from destruction by cytotoxic cells. Cancer Res 1985, 15:579-582.

90. Gunduz N., Fisher B., Saffer E.: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. Cancer Res. 1979, 39:3861-3865.

91. Averbach AM., Sugarbaker P.H.: Methodological considerations in treatment using intraperitoneal chemotherapy. In: Sugarbaker P.H. (ed.); Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management, Boston, Kluwer Academic Publ., 1995, 289-309.

92. Jacquet P., Sugarbaker P.H.: Peritoneal-plasma barrier. In: Sugarbaker P.H. (ed.); Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management, Boston, Kluwer Academic Publ., 1995, 53-63.

93. Cunliffe W.J., Sugarbaker P.H.: Gastrointestinal malignancy: rationale for adjuvant chemotherapy using early postoperative intraperitoneal chemotherapy. Br J Surg 1989, 76:1082-1090.

94. Begossi G., Caprino P., Tentes A.A., Chang D., Sugarbaker P.H.: Management of peritoneal seeding from gastric cancer: Palliative gastrectomy, peritonectomy and perioperative intraperitoneal chemotherapy. Acta Chir Austriaca 1999, 31(155):35-38.

95. Yu W., Whang I., Averbach A., Chang D., Sugarbaker P.H.: Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. Ann Surg 1998, 223(3):347-357.

96. Dedrick R.L.: Theoretical and experimental bases of intra-peritoneal chemotherapy Semin Oncol 1985, 12 (suppl.4): 1-6.

97. Los G., Verdegaal E.M., Mutsaers P.H., McVie J.G.: Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1991, 28(3):159-165.

98. Los G., van Vugt MJH., Pinedo H.M.: Potentiation of i.p. chemotherapy by abdominal hyperthermia in rats. 83-rd Annual Meeting of the AACR, San Diego, California, 1992, 33:2980.

99. Panteix G., Guillamont M., Cherpin L., Cuichard J., Gilly F.N., Carry P.Y., Sayag A., Salle B., Brachet A., Bienvenu J., Baltassat P., Braillon G.: Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. Oncology 1993, 50:366-370.

100. Zoetmulder FAN, Sugarbaker P.H.: Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. Eur J Cancer 1996 32A(10):1727-1733.

101. Link K.H., Staib L., Beger H.G.: Influence of exposure concentration and exposure time on toxicity of cytostatic drugs to HT29 human colorectal carcinoma cells. Reg Cancer Treat 1989, 2:189-197.

102. Fernandez-Trigo V., Stuart O.A., Stephens A.D., Hoover L.D., Sugarbaker P.H.: Surgically directed chemotherapy: Heated intraperitoneal lavage with mitomycin C. In: Sugarbaker P.H. (ed.); Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Diseases. Kluwer: Boston 1996, pp. 51-61.

103. Stephens A.D., Belliveau J., Sugarbaker P.H.: Intraoperative hyperthermic lavage with cisplatin for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. In: Sugarbaker P.H. (ed.); Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Diseases. Kluwer: Boston 1996, pp. 15-30.

104. Stewart J., Bugshaw M., Corry P. et al.: Hyperthermia as a treatment of cancer. Cancer Treat Symp 1984, 1:135.

105. Storm F.K.: Clinical hyperthermia and chemotherapy. Radiol Clin N Amer 1989, 27(3):621-627.

106. Barlogie B., Corry P., Drewinko B.: In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with CDDP and MMC. Cancer Res 1980, 40:1165-1168.

107. Wallner K., Li G.: Effect of drug exposure duration and sequencing on hyperthermic potentiation of MMC and CDDP. Cancer Res 1987, 47:493-495.

108. Koga S., Hamazoe R., Maeta M.: Efficacy on intraperitoneal hyperthermic chemotherapy on preventing peritoneal recurrence of gastric cancer. In: Matsuda T. (ed.); Cancer Treatment by Hyperthermia, Radiation and Drugs. Taylor & Francis: London, 1993, pp. 328-337.

109. Fujimoto S., Shrestha R., Kokubun H., et al.: Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic for far-advanced gastric cancer. Ann Surg 1990, 212(5):592-596.

110. Yonemura Y., Fujimura T., Fushida S., et al.: Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancer and subsequent second-look operations. Cancer 1990, 65:65-71.

111. Sugarbaker P.H., Jacquet P., Stephens A.D., Stuart O.A., Averbach A.M.: Comparison of covered versus closed technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. In: Abe O., Inokuchi K., Takasaki K. (eds.); XXX World Congress of the International College of Surgeons. Monduzzi Editore: Bologna 1996, 389-393.

112. Esquivel J.E., Sugarbaker P.H.: Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: When to and when not to. (Editorial) Cancer Therapeutics 1998, 1:321-325.

113. Jacquet P., Sugarbaker P.H.: Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. J Exp Clin Cancer Res 15(1):49-58, 1996.

114. Sugarbaker P.H.: Early postoperative intraperitoneal adriamycin as an adjuvant treatment for visceral and retroperitoneal sarcoma. In: Sugarbaker P.H. (ed.); Peritoneal Carcinomatosis: Drugs and Diseases. Kluwer: Boston 1996, pp. 7-14.

115. Sugarbaker P.H.: Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995, 221:29-42.

116. Averbach A.M., Chang D., Koslowe P., Sugarbaker P.H.: Anastomotic leak after double-stapled low anterior resection: An analysis of risk factors. Dis Colon Rectum 1996, 39(7):780-787.

117. Sugarbakerl P.H.: Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei. Br J Surg 2002, 89(2):208-212.

118. Sugarbaker P.H., Averbach A.M., Jacquet P., Stephens A.D., Stuart O.A.: A simplified approach to hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) using a self retaining retractor. In: Sugarbaker P.H. (ed.); Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management. Kluwer: Boston 1996, pp. 415-421.

119. Shimizu T., Maeta M., Koga S.: Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. Br J Surg 1991, 78:57-59.

120. Esquivel J., Vidal-Jove J., Steves M.A., Sugarbaker P.H.: Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Surgery 1993, 113:631-636.

121. Yonemura Y., Ninomiya I., Kaji M., Sugiyama K., Fujimura K., Sawa T., Katayama K., Tanaka S., Hirono Y., Miwa K., Miyazaki I.: Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. World J. Surg 1995, 19:450-455.

122. Yu W., Whang I., Averbach A., Chang D., Sugarbaker P.H.: Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. Am Surg 1998, 64:1104-1108.

123. Hamazoe R., Maeta M., Kaibara N.: Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Cancer 1994, 73:2084-2052.

124. Stephens A.D., Alderman R., Chang D., Edwards G.D., Esquivel J., Sebbag G., Steves M.A., Sugarbaker P.H.: Morbidity and mortality of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the Coliseum technique. Ann Surg Oncol 1999, 6(8):790-796.

125. Schnake K., Sugarbaker P.H., Yoo D.: Neutropenia following perioperative intraperitoneal chemotherapy. Tumori 1999, 85:41-46.

126. Shime N., Lee M., Hatanaka T.: Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. Anesth Analg 1994; 78:938-942.

127. Esquivel J., Angulo F., Bland R.K., Stephens A.D., Sugarbaker P.H.: Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open “Coliseum Technique.” Ann Surg Oncol 2000, 7(4):296-300.

128. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N: Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. Br J Surg 2005, 92:370-5

11. Anhang

Appendix A – Schematische Darstellung der Studie

Peritonealkarzinose, Mesotheliom

▼

Computertomogramm des Abdomen und Becken

▼

Einverständniserklärung

▼

Peritonektomie/Multiviszeralresektion

▼

hypertherme intraoperative Peritonealperfusion

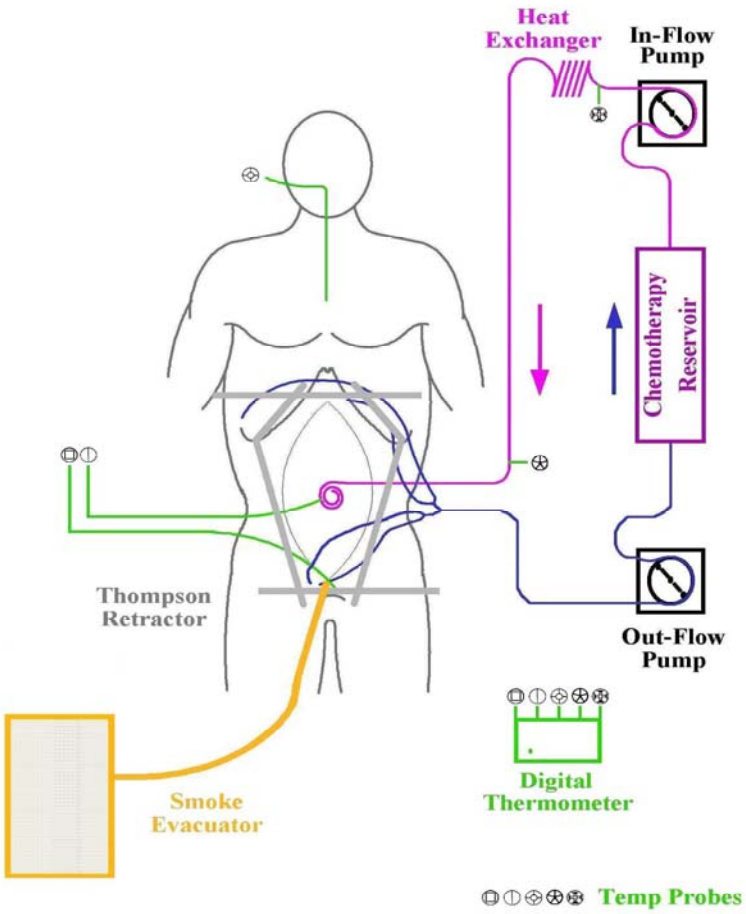
▼

Ggfs. frühpostoperative intraperitoneale und/oder sytemische Chemotherapie

▼

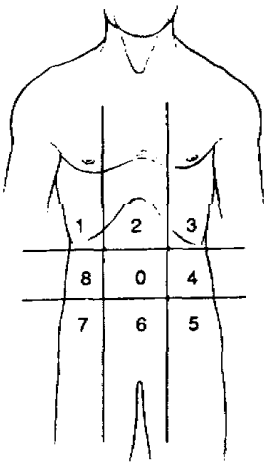
Entscheidung über die weitere Therapie

Appendix B - Schematische Darstellung der intraperitonealen Chemotherapie

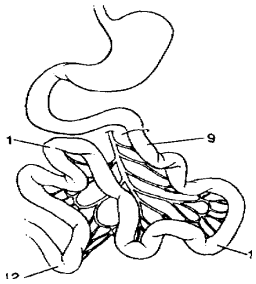


Appendix C – Indexe zur Quantifizierung der Peritonealkarzinose.

1. PeritonealCancer Index nach Sugarbaker



Region	Ausdehnung
0 zentral	____
1 rechst oben	____
2 epigastrisch	____
3 links oben	____
4 linke Flanke	____
5 links unten	____
6 Becken	____
7 rechts unten	____
8 rechte Flanke	____
9 oberes Jejunum	____
10 unteres Jejunum	____
11 oberes Ileum	____
12 unteres Ileum	____



Ausmaß der Infiltration	
LS 0	kein Tumor
LS 1	< 0,5 cm
LS 2	< 5,0 cm
LS 3	> 5,0 cm oder konfluierend

2. Stadien der Peritonealkarzinose nach Gilly

Stadium	Peritonealkarzinose
Stadium 1	< 5 mm, eine abd. Region
Stadium 2	< 5mm, diffus
Stadium 3	5mm bis 2 cm
Stadium 4	große Tumorplatte

3. Abdominale Regionen nach Zoetmulder (0-7, negative Prognose ab 5)

Kleines Becken und Kolon sigmoideum
Rechtes unteres Abdomen
Dünndarm und Mesenterium
Omentum und Kolon transversum
Magen und Leberhilus
Rechtes oberes Abdomen
Linkes oberes Abdomen

Appendix D – Vollständigkeit der Zytoreduktion

Stadium	verbliebener Tumorrest
CC – 0	keine sichtbaren Tumorformationen
CC – 1	< 0.25 cm
CC - 2	0.25 – 2.5 cm
CC - 3	> 2.5 cm

Appendix E – Dokumentation postoperativer Komplikationen

gastrointestinal

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Anastomosen-insuffizienz	subklinisch, afebril	Antibiotika erforderlich	percutane Drainage	Re-Operation
Fistel	subklinisch, afebril	Antibiotika erforderlich	percutane Drainage	Re-Operation
Pankreasfistel	erhöhte Enzymwerte in Drainage	Nulldiät Sandostatin	percutane Drainage	Re-Operation
Pankreatitis	erhöhte Enzymwerte, keine systemische Inflammation	erhöhte Enzymwerte, $\leq$ 3 Ranson's Score Fieber, Schmerzen	Percutane Drainage, 4-6 Ranson's Score	Re-Operation
Gallefistel	galliges Sekret, afebril	galliges Sekret, Fieber	percutane Drainage	Re-Operation
Hartmann Stumpf - Insuffizienz	afebril	Fieber	percutane Drainage	Re-Operation
Komplikationen am percutanen Enterostoma	Hautirritation	Replazierung der PEG – Sonde erforderlich	Replazierung der PEG – Sonde erforderlich, Infektion	Abszess
Oral	Mucosa gerötet	Erythem, leichte Ulcera	Ulcera, Trinken möglich	orale Nahrungsaufnahme nicht möglich
Überlkeit / Erbrechen	Übelkeit	vorübergehends Erbrechen	Erbrechen, Therapie erforderlich	unstillbares Erbrechen
Durchfall	vorübergehend < 2 Tage	vorübergehend > 2 Tage	anhaltend, Therapie erforderlich	schwerer, anhaltender Durchfall, parenterale Ernährung erforderlich
Aszites	gering	abdominelles Spannungsgefühl	Punktion erforderlich	anhaltende Drainage erforderlich
Durchblutungs-komplikation	asymptomatische Minderdurchblutung	schmerzhafte Minderdurchblung, konservative Therapie	rheologische Maßnahmen	Nekrose, Re-Operation erforderlich

pulmonal

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Atemnot	mild, Sauerstoffgabe	Moderate Symptome, intensivierte Therapie mit Sauerstoff und Diuretika	Intensivbehandlung erforderlich	Intubation erforderlich
Pleuraerguss	asymptomatic	symptomatisch, Diuretika	Pleurapunktion erforderlich	Pleuradrainage erforderlich
Pneumonie	Antibiotika	Antibiotika plus intensivierte Atemtherapie	Bronchoscopie	Intubation erforderlich
ARDS	radiologisch nachweisbar, geringe Beschwerde-symptomatik	intensivierte Atemtherapie erforderlich	Intensiv Behandlung erforderlich	Intubation und verlängerte Beatmung erforderlich

cardial

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Arrhythmie	Sinustachycardie, > 150 S / min.	Arrhythmie, medikamentöse Therapie	invasive Intervention erforderlich	Intensivbehandlung erforderlich
Hypotension	asymptomatisch	vermehrte Flüssigkeitszufuhr	medikamentöse Therapie erforderlich	Intensivbehandlung erforderlich
cardiale Ischämie	asymptomatische Ischämie, nur im EKG nachweisbar	Angina pectoris, milde Symptomatik	Angina pectoris, schwere Symptomatik	Myocardinfarkt
Lungenembolie	kurzfristige oder keine Symptome,	leichte Atemnot und beschleunigter Puls	Atemnot, Kollaps.	Schock, Beatmung erforderlich
Thrombophlebitis	Cellulitis	Cellulitis und Lymphangitis	Cellulitis , Fieber	Cellulitis , Sepsis
venöse Thrombose	Doppler-sonographisch nachweisbar	Schwellung der Extremität	Schwellung übergreifend auf Oberkörper / Becken	Phlegmasie
Lungenödem	Flüssigkeits-retention	Diuretika	vermindeter O^2 - Partialdruck	Intubation erforderlich
Hypertension	asymptomatic	Diuretika	Kombinationstherapie erforderlich	Intensivtherapie erforderlich

renal

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
urogenitale Infektion	asymptomatische Bakteriurie	symptomatische Bakteriurie	Bakteriurie, Fieber, Leukozytose	Uro- Sepsis
Urin Leakage	asymptomatisch	verlängertes Belassen der Drainage	Percutane Drainage	Re- Operation

myeloproliferativ

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Hämoglobin	9.5 - 10.9	8.0 - 9.4	6.5 - 7.9	< 6.5
Leukozyten	4000 - 3000	2999 - 2000	1999 - 1000	< 1000
Thrombozyten (1000 x)	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Nachblutung	anhaltende Blutung über Drainage	< 4 Erythrozytenkonz.	> 4 Erythrozytenkonz.	Re-Operation

neurologisch

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Kommunikationsfähigkeit	vorübergehende Lethargie	Somnolenz	anhaltende Somnolenz	Koma
Orientierungs-fähigkeit	geringe Desorientiertheit	geringe Desorientiertheit, fähig für dich selbst zu sorgen	geringe Desorientiertheit, nicht fähig für dich selbst zu sorgen	Psychose, vollständige Orientierungslosigkeit
zerebrale Minderdurchblutung	TIA	PRIND	anhaltende neurologische Ausfälle	Schlaganfall, systemische Komplikationen

dermatologisch

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Allergie	Urtikaria	Broncho-spasmus	Broncho-spasmus; parenterale Therapie	Anaphylaxie

infektiös

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Intraabdominale Infektion	abdominelle Flüssigkeitsansammlung, Antibiotika	verlängerter Einsatz von Antibiotika	Drainage erforderlich	Re-Operation
Wundinfektion	leichte Schwellung	Entfernen von einzelnen Fäden	offene Wundbehandlung	Re-Operation

katheterbedingte Komplikationen

Grad	**1 asymptomatisch**	**2 symptomatisch**	**3 Intervention erforderlich**	**4 größere Intervention erforderlich**
Katheter Sepsis	Rötung an Einstichstelle	Positive Blutkultur, elective Entfernung	Bakteriämie, dringliche Katheter Entfernung	septischer Schock
Katheter Thrombose	geringe Schwellung	moderate Schwellungain	Antikoagulantie ntherapie erforderlich	Lyse Therapie erforderlich
Katheter bedingter Pneumothorax	nur radiologische nachweisbar	Bülau Drainage	Bülau Drainage mit persistierender Fistel	Spannungspneu mothorax
Tenckhoff	Schwellung, Leakage	leichter Schmerz, Rötung	Infektion, Entfernung erforderlich	Peritonitis, Infektion

Appendix F – Dokumentation der hyperthermen Peritonealperfusion

Dokumentationsbogen Peritonealperfusion

Patient: _____ Datum:

_____

Initialen:_____ Patientennummer:

_____

Größe: _____ Gewicht:

_____ Körperoberfläche :_____m^2

Zytostatikum I : _____ Dosis :

_____

Zytostatikum II: _____ Dosis :

_____

Urin Volumen

15’_____
30’_____
45’_____
60’_____
75’_____
90’_____

Gesamt Urin Volumen:

_____

Gesamtperfusions Volumen

_____

Perfusions zeit	Temp. 1	Temp. 2	Temp. 3	Temp. 4	Temp. in flow	Temp. Oberkörper
0						
3						
6						
9						
12						
15						
18						
21						
24						
27						
30						
33						
36						
39						
42						
45						
48						
51						
54						
57						
60						
63						
66						
69						
72						
75						
78						
81						
84						
87						
90						

Das vorliegende Protokoll wurde erstellt in den Washington Cancer Institute:

Paul H. Sugarbaker, MD, FACS, FRCS
Washington Cancer Institute

Übersetzt von:

Herwart Müller, MD, FACS,
Krankenhaus Hammelburg GmbH

Modifiziert von:

Mitgliedern der Organgruppe Peritoneum der DGVC

M. Jansen, Aachen
J. Jähne, Hannover
M.M. Heiss, Köln
M. Koch, Heidelberg
T. Meyer, Erlangen
H. Müller, Hammelburg
P. Piso, Regensburg
U. Roblick, Lübeck
P.M. Schlag, Berlin