

## Die besondere Herausforderung des seltenen Tumors

# Chirurgische und multimodale Therapie des *Pseudomyxoma peritonei*

S. Totkas<sup>1</sup>, U. Schneider<sup>2</sup> und P.M. Schlag<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. P.M. Schlag), Robert- Rössle-Klinik am Max-Delbrück-Centrum, Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität Berlin

<sup>2</sup> Bereich Pathologie (Leiter: Prof. Dr. M. Dietel), Robert- Rössle-Klinik am Max-Delbrück-Centrum, Universitätsklinikum Charité, Humboldt-Universität Berlin

### Surgical and multimodal therapy of *Pseudomyxoma peritonei*

**Abstract.** The rarity of *Pseudomyxoma peritonei*, its complex biology and the remaining inconsistencies in terminology all contribute to rendering therapeutic recommendations a difficult task. In principle, a multimodal concept combining cytoreductive surgery with peri- and postoperative intraperitoneal chemotherapy constitutes the preferable treatment. Initially, surgical peritonectomy aims to achieve the complete removal of tumor cells at the macroscopic level. Subsequently in the early postoperative phase when the absence of adhesions allows for a homogeneous intraabdominal spread of cytotoxic drugs, intraperitoneal application of 5-fluorouracil and mitomycin C represents the most solidly established treatment. Therapeutic failures are often due to insufficiently radical cytoreductive surgery or a lack of homogeneous distribution of cytotoxic drugs in the abdomen. In view of the rarity of their condition, patients with *Pseudomyxoma peritonei* should be treated at or in conjunction with specialized centers. Only such a “center-oriented“ approach will secure the standardization of treatment and help to clarify unsettled therapeutic questions. The development of improved therapeutic concepts will depend on concise histopathological classification. Already at present therapeutic decisions should not only be based on the clinical aspect of a “mucinous abdomen“ but should be guided by the pathological differentiation between disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM), with a relatively good prognosis, and the more aggressive peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA).

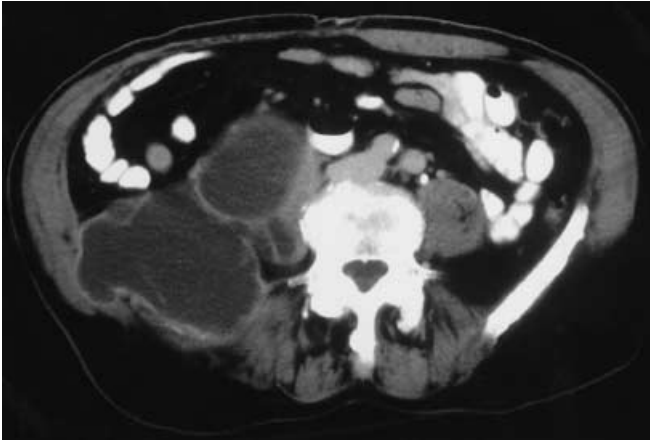
**Keywords:** *Pseudomyxoma peritonei* – Surgical therapy – Multimodality treatment.

**Zusammenfassung.** Die bisher unheitliche Terminologie des *Pseudomyxoma peritonei*, das seltene Auftreten und die unterschiedliche Tumorbiologie der Erkran-

kung machen es schwierig, eine einheitliche Therapie-strategie zu definieren. Prinzipiell sind beim *Pseudomyxoma peritonei* multimodale Therapiekonzepte zu favorisieren. Eine Kombination von optimaler chirurgischer Cytoreduktion und postoperativer intraperitonealer Chemotherapie ist erfolgversprechend. Das chirurgische Vorgehen umfaßt die Peritonektomie mit dem Ziel makroskopischer Tumorfreiheit. In der frühen postoperativen Phase, in der eine homogene intra-abdominelle Chemotherapeuticaverteilung bei Fehlen von Adhäsionen erreicht werden kann, ist die intraperitoneale Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C bisher die am weitesten etablierte Methode. Ein Behandlungsversagen ist oft auf eine unzureichende und inkonsequent radikale chirurgische Cytoreduktion sowie eine inhomogene intra-abdominelle Verteilung des Chemotherapeuticums zurückzuführen. Zur Sicherstellung einer standardisierten Therapie und zur weiteren Klärung der offenen therapeutischen Fragen ist bei der Seltenheit der Erkrankung eine zentrenorientierte Behandlung zu fordern. Die Entwicklung verbesserter Therapiekonzepte muß auf einer differenzierten histopathologischen Klassifikation basieren. Dabei sollte zukünftig zwischen der prognostisch günstigen disseminierten peritonealen Adenomucinosis und der aggressiven peritonealen mucinösen Carcinomatosis unterschieden werden.

**Schlüsselwörter:** *Pseudomyxoma peritonei* – chirurgische Therapie – multimodale Behandlung.

Der Begriff *Pseudomyxoma peritonei* subsummiert unterschiedlichste histopathologische Diagnosen, deren klinische Gemeinsamkeit die Schleimansammlung in der Abdominalhöhle ist. Die Pathogenese der intraabdominellen Schleimbildung ist dabei durchaus unterschiedlich und teilweise noch ungeklärt. Erstmals führte Werth den Begriff *Pseudomyxoma peritonei* 1884 ein, um die erhebliche Schleimansammlung in der Bauchhöhle bei einer rupturierten mucinösen Ovari-



**Abb. 1.** CT-Abdomen: Gekammerter cystischer Tumor, der rechtsseitig bis ins kleine Becken reicht und von der Psoas- und Iliacsmuskulatur nicht mehr eindeutig abzugrenzen ist

alcyste zu beschreiben [29]. Dieses klinische Phänomen war bereits 1842 Rokitansky aufgefallen. Das peritoneale Pseudomyxom wird weitestgehend als klinische Entität, die durch unterschiedliche Mengen mucinösen Ascites und mucinöse, diffus peritoneal lokalisierte „Implants“ gekennzeichnet ist, verstanden [1, 14, 18, 22]. Es kann mit benignen, borderline oder malignen mucinösen Neoplasien assoziiert sein, die am häufigsten im Ovar oder der Appendix lokalisiert sind [1, 14]. Histologisch finden sich beim *Pseudomyxoma peritonei* mucinöse Adenome, mucinöse Adenocarcinome bzw. Cystadenocarcinome der Appendix oder mucinöse Cystadenome, mucinöse borderline Tumore bzw. Cystadenocarcinome des Ovars [1, 7, 16, 18]. Die histopathologische Abgrenzung eines mucinösen Adenoms gegen ein mucinöses Adenocarcinom kann sich als sehr schwierig erweisen [2]. Einige Autoren legen dem *Pseudomyxoma peritonei* ausschließlich eine maligne Neoplasie zugrunde [4, 5, 7, 23]. Für Sugarbaker stellt das *Pseudomyxoma peritonei* eine klinische Entität dar, die mit mucinösem Ascites eines Grad I Cystadenocarcinoms einhergeht. Kennzeichnend für den Tumor sind ein intra-abdominelles Umverteilungsphänomen sowie seine Entstehung im Gastrointestinaltrakt oder den Ovarien [23]. Als Umverteilungsphänomen wird die Konzentration der tumorösen Veränderungen auf bestimmte anatomische Lokalisationen der Peritonealhöhle verstanden. Charakteristisch für eine Tumorprogression sind die Schleimproduktion, die Exfoliation von Tumorzellen und deren Verteilung. Das große Netz und die Zwerchfellunterfläche stellen Reabsorptionsorte peritonealer Flüssigkeit dar, an denen es im Falle des Pseudomyxoms zur Tumorzellakkumulation kommt. Infolge der Schwerkraft fungieren Becken, rechter retrohepatischer Raum, linke Abdominalrinne und die Region des Treitz'schen Bandes als „intra-abdominale Pfützen“ [23, 24].

Neben mucinösen Tumoren des Gastrointestinaltrakts oder der Ovarien wird auch das peritoneale Mesothel als potentieller Ursprungsort für das Pseudomyxom diskutiert [1, 16].

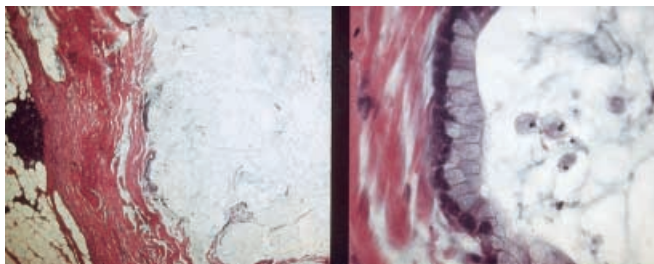
**Tabelle 1.** Pathohistologische, prognoserelevante Kategorien bei Pseudomyxoma peritonei (nach [18])

Disseminierte peritoneale Adenomucinos (DPAM)	Peritoneale Mucinöse Carcinomatosis (PMCA)
Peritoneale Läsionen reich an extracellulärem Schleim, wenig einfaches, focal proliferatives mucinöses Epithel ohne cytomorphologische Malignitätskriterien	Peritoneale Läsionen reich an mucinösem Epithel mit cytomorphologischen Carcinommerkmalen
Häufig assoziiert mit rupturierter mucinösem Appendixadenom oder einem benignen bzw. borderline mucinösen Ovarialtumor	Invasives Wachstum mit entsprechender Stromareaktion Mit oder ohne assoziiertem primären mucinösen Adenocarcinom bzw. Ovarialcarcinom
PMCA mit intermediären Merkmalen	Peritoneale Läsionen mit histomorphologisch nicht sicher einzuschätzender Dignität

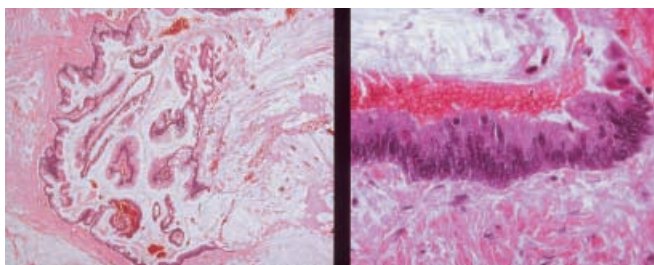
Bei synchronem Auftreten morphologisch identischer Appendix- und Ovarialtumoren ist es schwierig zu unterscheiden, welche Lokalisation als sekundär zu betrachten ist oder ob beide unabhängig von einander entstanden sind [16, 24, 30]. Vieles spricht für die These, daß das *Pseudomyxoma peritonei* gewöhnlich von einer mucinproduzierenden Appendixneoplasie ausgeht [16, 17, 30]. Seidmann et al. plädieren für ein unabhängiges Entstehen von Appendix- und Ovarialtumor sowie bei den peritonealen Läsionen für einen multifocalen neoplastischen Prozeß. Immunhistochemische und chromosomale Analysen sprechen jedoch gegen den multifocalen Ursprung des mucinösen Tumors bei Pseudomyxompatienten [15, 17].

Unseres Erachtens sollte der Begriff des *Pseudomyxoma peritonei* nur zur Charakterisierung der makroskopischen klinischen Erscheinung einer mit Mucin angereicherten Peritonealhöhle („Gallertbauch“) verwendet werden (Abb. 1). Für die Therapieentscheidung und Prognosebeurteilung ist es aber wichtig die histopathologische Diagnose weiter einzugrenzen und zu präzisieren.

Ronnet et al. analysierten 109 Patienten mit *Pseudomyxoma peritonei* und unterschieden 2 diagnostische Kategorien: Die disseminierte peritoneale Adenomucinos (DPAM) bei benigner Neoplasie sowie die peritoneale mucinöse Carcinomatosis (PMCA). Bei der DPAM finden sich einfache, focal proliferative Epithelien ohne Verlust ihrer Architektur und ohne Merkmale einer Invasion. Die PMCA besitzt ein extensiv proliferierendes Epithel und weist cytomorphologisch Atypien sowie eine hohe Mitoserate auf. Bei der PMCA lassen sich infiltratives Wachstum mit Stromareaktion nachweisen. Nur in 13 % der Fälle war eine Zuordnung zu einer der beiden Kategorien nicht eindeutig möglich (Tabelle 1). Diese Fälle wurden als PMCA mit intermediärem Charakter klassifiziert. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei Patienten mit DPAM 84 %, bei Patienten mit PMCA und intermediären Merkmalen 37,6 % und bei PMCA-Patienten nur 6,7 % [18].



**Abb. 2.** Histologisches Bild einer disseminierten peritonealen Adenomucinosis (DPAM): Einfaches mucinöses Epithel ohne cytomorphologische Malignitätszeichen. Rechts: HE 40x, links HE 400x



**Abb. 3.** Histologisches Bild einer peritonealen mucinösen Carcinomatosis (PMCA) – Epithelzellen mit cytomorphologischen Carcinommerkmalen und invasivem Wachstum (gut differenziertes Cystadenocarcinom). Rechts: HE 40x, links: HE 400x

Von 1993–1999 behandelten wir 8 Patienten mit einem peritonealen Pseudomyxom vorgenannter Definition. Entsprechend den Kriterien nach Ronnett et al. konnten wir 2 Fälle einer disseminierten peritonealen Adenomucinosis (Abb. 2) und 6 Fälle einer peritonealen mucinösen Carcinomatosis (Abb. 3) zuordnen. Bei 7 Patienten fand sich ein Appendixtumor als Ausgangsläsion und in einem Fall konnte der Primärtumor anamnestisch und klinisch nicht gesichert werden. Die Präparate der primären Appendixtumore lagen uns in 5 Fällen vor. In 3 Fällen handelte es sich um ein gut differenziertes mucinöses Adenocarcinom, in je einem Fall um ein gut differenziertes mucinöses Cystadenocarcinom und um ein Cystadenom. Bei einem Patienten mit DPAM war die Appendix durch retroperitoneale Abscedierung mit Fistelung nicht mehr nachzuweisen. Bei 2 Patienten war die Appendix Bestandteil eines Konglomerattumors. Bei einer Patientin bestand neben dem Appendixtumor synchron ein rechtsseitiger Ovarialtumor.

### Therapiemodalitäten

Generell basieren bisher Therapieempfehlungen zum *Pseudomyxoma peritonei* auf zumeist retrospektiven Analysen, geringen Fallzahlen, zum Teil Einzelfalldarstellungen unterschiedlicher Vorgehensweisen und auf einem histopathologisch heterogenen Patientengut. Dies erschwert den Vergleich der Analysen untereinander sowie das Treffen von Aussagen zur Wirksamkeit und Optimierung therapeutischer Strategien.

### Chirurgische Therapie

Die Heterogenität reflektiert sich auch im unterschiedlichen chirurgischen Vorgehen. Die Art des chirurgischen Eingriffs wird durch Tumorlokalisation, Ausbreitung und Histopathologie bestimmt. Anzustreben ist eine vollständige Tumorresektion. Neben den Tumorcharakteristika beeinflussen insbesondere patientenspezifische Faktoren das Ausmaß der möglichen operativen Radikalität. Multimorbide, meist alte Patienten können oft einer bis zu 10 Std. und länger dauernden Operation nicht unterzogen werden. Die optimale Cytoreduktion beinhaltet die Entfernung des großen und kleinen Netzes mit meist Cholecystektomie, Splenektomie und gegebenenfalls Magenteilresektion sowie die Peritonektomie des Abdominalraums inclusive des kleinen Beckens mit gegebenenfalls Hysterektomie und Rectosigmoidresektion. Derartige chirurgische Eingriffe sind gerechtfertigt, wenn eine hämatogene Metastasierung ausgeschlossen wurde. Radikale Debulking-Operationen werden von zahlreichen Autoren als erfolgreich beurteilt und können ein rezidivfreies Langzeitüberleben ermöglichen [14, 22]. Allerdings sind auch ohne jegliche Therapie infolge des langsamen Tumorwachstums und einer geringen Morbidität bei Pseudomyxom Langzeitüberlebende bekannt [4, 6, 10, 23]. Die Bandbreite der Ergebnisse erklärt sich am ehesten wieder aus der unterschiedlichen Tumordignität bzw. der histomorphologischen Heterogenität des *Pseudomyxoma peritonei*.

Smith et al. behandelten 7 von 17 Patienten mit *Pseudomyxoma peritonei* und Primärtumor der Appendix ausschließlich chirurgisch. Die Überlebensraten der Patienten mit *Pseudomyxoma peritonei* der Appendix unterschieden sich bei alleiniger chirurgischer Therapie nicht signifikant von einer Kombinationstherapie aus Chirurgie und systemischer Chemotherapie. Für 10 Patienten mit postoperativer systemischer Chemotherapie betrug die Überlebensrate nach 80 Monaten 55 % und für die 7 Patienten mit ausschließlicher chirurgischer Therapie 50 %. Allerdings wurde keine exakte histopathologische Tumorcharakterisierung angegeben [22].

Kahn et al. behandelten 8 Patientinnen mit *Pseudomyxoma peritonei* und mucinösem Ovarialtumor zunächst ausschließlich operativ. Histologisch handelte es sich in 4 Fällen um einen benignen mucinösen Ovarialtumor, in 5 Fällen um Tumoren mit niedrig malignem Potential und in einem Fall um einen malignen mucinösen Ovarialtumor. Die Patientin mit dem malignen Ovarialtumor verstarb nach 10 Monaten am Tumorleiden. Eine Patientin mit einem Ovarialprozeß von niedrig malignem Potential wurde 6 Jahre nach Primärresektion und 2 Monate nach Rezidivresektion chemotherapeutisch behandelt, bisher lebte sie 8 Jahre mit Tumorrezidiv. Krankheitsfrei hingegen blieben 5 Patienten zwischen 5–19 Jahren nach chirurgischer Resektion. Eine Patientin wies allerdings erst 2 postoperative krankheitsfreie Monate auf [12]. Rutledge et al. schildern 2 Patienten mit einem mucinösen Cystadenocarcinoms der Appendix. In einem Fall fand sich ein *Pseudomyxoma peritonei*. Nach Appendektomie und Entfer-

nung des intra-abdominalen Schleims betrug das rezidivfreie Überleben bisher 7 Jahre [19]. Jähne et al. behandelten von 7 Patienten mit *Pseudomyxoma peritonei* nur einen Patienten mit benigner Appendixmucocele durch alleinige Chirurgie. Zwei Jahre nach Erstoperation wurde der Patient wegen eines Rezidivs erneut reseziert und lebte bisher 6 Jahre krankheitsfrei. Alle anderen 6 Patienten erhielten nach Tumorresektion bei maligner Neoplasie eine zusätzliche Therapie [10].

Hinsichtlich eines möglichen Therapiemonitorings durch das Carcinoembryonale Antigen (CEA) stellten wir bei 8 Pseudomyxompatienten unseres Krankguts fest, daß bei 6 Patienten eine chirurgische Cytoerduktion mit einer sinkenden CEA-Konzentration im Serum einherging. Bei einer Patientin wurden die CEA-Werte nicht bestimmt und bei einer weiteren zeigten die CEA-Werte auch im Verlauf keine Korrelation zur Tumormasse. Sie waren trotz erheblicher Tumormenge kleiner als 0,2 µg/l. Patienten mit PMCA wiesen präoperativ in einem Fall einen im Normbereich liegenden CEA-Wert, in einem Fall einen mit 5,5 µg/l leicht erhöhten CEA-Wert und in 2 Fällen einen über der oberen Norm liegende CEA-Konzentration im Serum auf (11,1 µg/l und 155 µg/l). Von den beiden Patienten mit DPAM zeigten sich nur in einem Fall eine präoperative CEA-Erhöhung von 7 µg/l und in einem Fall ein mit 1,4 µg/l im Normbereich liegender CEA-Wert. Jähne et al. berichteten über 10fach erhöhte CEA-Werte vor chirurgischer Therapie bei 4 Patienten mit malignem *Pseudomyxoma peritonei* und in einem Fall über eine grenzwertige Erhöhung bei Pseudomyxom mit benignem Primärtumor. Über den postoperativen Verlauf des CEA-Werts werden leider keine Angaben gemacht [10]. Hosch et al. stellten ein erhöhtes CEA bei 6 von 10 Patienten fest [8]. Zum therapeutischen Monitoring scheinen die CEA-Konzentrationen in ihrem Verlauf betrachtet auch bei Pseudomyxompatienten von Bedeutung. Ansteigende Konzentrationen auch innerhalb des Normbereichs sind hinweisend auf einen möglichen Tumorprogreß bzw. eine Malignisierung des Krankheitsverlaufs.

### Systemische Chemotherapie

Da eine komplette Tumorresektion beim *Pseudomyxoma peritonei* oft nicht zu realisieren ist, zunehmende Reoperationen eine Entfernung der Tumormassen erheblich erschweren und die postoperative Morbidität und Mortalität erhöhen, werden häufig additive Therapien in das primäre Behandlungskonzept einbezogen.

Die Analyse von Gough ergab, daß eine komplette Tumormassenreduktion bei lokalisierter Erkrankung nur in 34% der Patienten erreicht wurde. Bei 56 Pseudomyxompatienten, denen ausschließlich eine Carcinomkrankung zu Grunde lag oder der Tumor nicht klassifiziert werden konnte (4%), wurden 5- und 10-Jahresüberlebensraten von 53 und 32% erzielt. Als postoperative adjuvante Therapien wurden bei 13% der Patienten eine intraperitoneale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Cyclophosphamid und bei

27% eine systemische Chemotherapie mit 5-FU, Cyclophosphamid, L-Phenylalanin-Mustard oder Doxorubicin eingesetzt. Ein objektives Ansprechen einer systemischen Chemotherapie läßt sich nach chirurgischem Tumorbulking und wegen des hohen Differenzierungsgrads der mucinösen Tumore beim Pseudomyxom schlecht beurteilen. Die Ergebnisse von Gough sprechen nicht für eine hohe Effizienz der systemischen Chemotherapie auf das Patientenüberleben. Es konnte allerdings ein Trend zur verbesserten Überlebensrate nach intraperitonealer Chemotherapie und eine signifikante Risikoreduktion für ein Tumorrezidiv bei inkompletter Schleimentfernung beobachtet werden [4].

Auch die intravenöse Chemotherapie mit Semustin, 5-Fluorouracil, Vincristin und Streptomycin (MOF-Strep) erwies sich bei Tumorprogression als nicht sehr effektiv. Lediglich einer von 4 Patienten mit *Pseudomyxoma peritonei* zeigte ein teilweises Ansprechen des Tumors [22].

Bei Jähne et al. kamen unterschiedliche additive systemische und intraperitoneale Chemotherapieschemata bei 4 Patienten mit malignem *Pseudomyxoma peritonei* zur Anwendung. Intravenös wurde 5-FU als Monotherapie bzw. 5-FU in Kombination mit Folinsäure und Methotrexat als Secondline-Chemotherapie verabreicht. Die Uneinheitlichkeit der additiven Therapie läßt vergleichende Aussagen nicht zu. Es sei daher nur erwähnt, daß es nach additiver Chemotherapie lediglich bei einem Patienten klinisch zu einer partiellen Remission kam, der aber 4 Jahre nach Second-look-Operation induzierter Tumorfreiheit ein Rezidiv entwickelte. Bei 2 Patienten konnte kein Ansprechen auf die Chemotherapie beobachtet werden. Ein Patient zeigte unter Chemotherapie eine Tumorpersistenz. Alle Patienten mit malignem Pseudomyxom, die sowohl chirurgisch als auch additiv chemotherapeutisch behandelt wurden, verstarben zwischen 7,5 und 20 Jahren am Tumorleiden [10].

Auch Mann et al. stellten fest, daß eine systemische Chemotherapie mit Cisplatin (50–100 mg/m<sup>2</sup>) und Cyclophosphamid (1000 mg/m<sup>2</sup>) beim *Pseudomyxoma peritonei* ovariellen Ursprungs nicht überzeugte. Bei 6 Patienten persistierte oder war die Erkrankung progredient. In keinem Fall konnte ein partielles Ansprechen dokumentiert werden. Bis auf eine Patientin wiesen alle Patientinnen maligne Tumoren auf. Die Patientin mit einem ovariellen mucinösem Cystadenom wurde bereits bei der Erstdiagnose kurativ reseziert und erhielt adjuvant postoperativ 8 Zyklen Cisplatin und ist seit bisher 6 Jahren rezidivfrei. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug bei 9 Patienten nach aggressivem chirurgischen Vorgehen und postoperativer systemischer Chemotherapie 55%. Mann et al. favorisierten wiederholte chirurgische Interventionen, um ein Langzeitüberleben zu ermöglichen. Auch Seller konnte bei einer Patientin mit inkompletter Cytoerduktion durch eine systemische Cisplatin-, Cyclophosphamid- und Doxorubicin-Chemotherapie keinen Wachstumsstillstand erreichen [14].

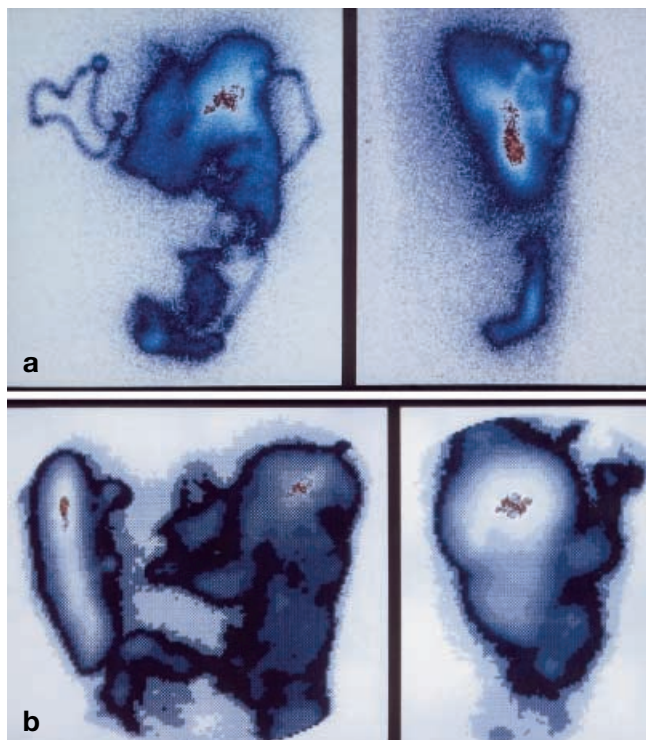
Aus den bisherigen Daten zur systemischen Chemotherapie bei *Pseudomyxoma peritonei* ergibt sich somit wegen der kleinen Fallzahlen, des heterogenen Krank-

heitsbilds und der unterschiedlichsten Chemotherapie-regime keine harte Evidenz, die eine Effektivität der systemischen Chemotherapie belegen. Die systemische Chemotherapie hat ihren Stellenwert als Ultima ratio bei Versagen wiederholter chirurgischer Cytoreduktionen und intraperitonealer Chemotherapie.

### Intraperitoneale Therapiemodalitäten

Zur alleinigen intraperitonealen Chemotherapie gibt es nur kasuistische Mitteilungen. Berichtet wird, daß durch die intraperitoneale Applikation von kohleadsorbiertem Mitomycin C (Equivalentdosis 80 mg Mitomycin C) in eine schleimgefüllte Abdominalhöhle ohne invasive Intervention 2 Wochen posttherapeutisch eine erhebliche Schleimreduktion erreicht wurde. Die Patientin war hiernach beschwerdefrei und bisher 2 Jahre tumorfrei [13]. Der Vorteil wurde insbesondere in der langen intraperitonealen Verweildauer hoher Chemotherapeuticadosen gesehen. Unerwähnt, vielleicht auch ungeklärt, bleibt die histologische Ursache für die rezidierte Schleimbildung, zumal bei dieser Patientin 6 Monate zuvor eine Laparotomie mit Lavage und intra-abdomineller Applikation von 20 mg Mitomycin C erfolgt war. Überraschend ist auch die Annahme, daß die Prognose „in einem solchen Fall bekanntlich schlecht“ sei. Letzteres steht im Widerspruch zu zahlreichen Publikationen, da gerade beim *Pseudomyxoma peritonei*, insbesondere bei benigner Dignität, ein Langzeitüberleben die Regel ist. Über vorläufige Ergebnisse der intraperitonealen Anwendung von kohleadsorbiertem Mitomycin C berichtete auch Ubhi et al. Unter den 11 therapierten Patienten hatten nur 2 Patienten ein *Pseudomyxoma peritonei*. Diese beiden Patienten wurden bei fortgeschrittenem Tumorleiden explorativ laparotomiert bzw. laparoskopiert. Sie entwickelten nach intraperitonealer Gabe von 8 bzw. 30 mg Mitomycin C keine ernsthaften Komplikationen. Ein Patient verstarb nach 4 Monaten, der Zweite entzog sich einer Nachsorge. Ubhi et al. beurteilen die intraperitoneale Applikation von kohleadsorbiertem Mitomycin C in Dosen von 25 und 50 mg in Umgebung von Anastomosennähten als nicht sicher, da sie schwerwiegende Komplikationen, wie Nahtdehiszenzen und enterische Fisteln beobachteten. Möglicherweise ist die Gefahr von solchen Komplikationen bei Mitomycin C-Dosen von 10 mg/m<sup>2</sup> geringer [28].

Sugarbaker und Jablonski beobachteten Anastomoseninsuffizienzen nach intraperitonealer, frühpostoperativer Chemotherapie mit 5-FU (15 mg/kg, 1.–5. postoperativer Tag) und Mitomycin C (12–10 mg/m<sup>2</sup>, 1. postoperativer Tag) bei ihren 181 Patienten mit colorectalem ( $n = 51$ ) oder Appendixcarcinom ( $n = 130$ ) in 5,5% (10/181), bezogen auf die Anastomosenanzahl in 2,4% der Fälle. Drei Patienten verstarben, einer an einer Pneumonie und Sepsis, einer an einer Magenperforation und der Dritte an multiplen Fisteln bei persistierender Thrombo- und Leukopenie. Bei 21 Patienten kam es zu einer Darmperforation. Die Komplikationen traten insbesondere bei Patienten mit Dünndarmob-



**Abb. 4.** Peritoneale Verteilungsszintigraphie mit <sup>99m</sup>Tc-Nannocol. **a** ungleichmäßige Verteilung der über die peritonealen Katheter applizierten Aktivität mit deutlicher Bevorzugung des linken Oberbauchs. **b** gleichmäßige Verteilung

struktionen und bei Zustand nach Radiotherapie auf [26].

Durch intraperitoneale Chemotherapie mit Mitomycin C und 5-FU ließen sich eine deutliche Reduktion, Atrophie und Degeneration von atypischen neoplastischem Epithel beobachtet. Es wurde festgestellt, daß nach intraperitonealer Chemotherapie diese Effekte nicht in Tumorbereichen nachweisbar waren, die infolge einer ungleichen intraperitonealen Verteilung (Abb.4a) oder wegen der limitierten Eindringtiefe keinen Kontakt zu den Chemotherapeutica hatten [27]. Jegliches chirurgisches Bemühen sollte somit auf eine vollständige Entfernung des mucinösen Tumors und seiner peritonealen „Implants“ gerichtet sein. Da intraoperativ und frühpostoperativ eine gleichmäßige Verteilung des Chemotherapeuticums realisiert (Abb.4b und 5) werden kann, sollte zu dieser Zeit mit der intraperitonealen Chemotherapie begonnen werden.

Hinsichtlich einer möglichen Wirksamkeitsverbesserung intraperitoneal applizierter Chemotherapeutica wird auch die intraperitoneale Gabe von Mucolytica diskutiert. In vitro und in vivo Untersuchungen konnten für 5- und 10%-Dextrose keine mucolytische Wirkung nachweisen [20]. Durch die intraperitoneale Anwendung von Hyaluronidase bei intra-abdominalen Schleimansammlungen verspricht man sich eine verbesserte Wirksamkeit der Chemotherapeutica. Hyaluronidase depolymerisiert die Mucopolysaccharide der Hyaluronsäure, eine Komponente der Mucoproteingrund-



**Abb. 5.** Röntgen-Abdomenübersicht: Intraperitoneale Tenkhoffkatheter mit Lokalisation der Katheterspitzen im rechten Oberbauch und im Douglas'schen Raum, welche jeweils an ein subcutanes, über dem Rippenbogen plaziertes Portsystem konnektiert sind

substanz oder des Gewebekitts und soll die Gewebeporosität erhöhen und die Viscosität reduzieren [3].

Neben der intraperitonealen Applikation von Chemotherapeutica wurden auch Radionuklide intraperitoneal appliziert. Gough behandelte 22 % seiner Pseudomyxompatienten additiv mit  $^{32}\text{P}$  und  $^{198}\text{Au}$ . Diese Patienten ( $n = 8$ ) wiesen prozentual ein längeres erkrankungsfreies Intervall als Patienten ( $n = 23$ ) ohne intraperitoneale Radionuklidapplikation auf. Alle Patienten hatten nach chirurgischer Cyto-reduktion noch Residualtumor [4]. Inwiefern hier eine Patientenselektion von Bedeutung ist, bleibt unklar. Auch Fernandez et al. behandelten ebenfalls 2 Patientinnen mit Residualtumor intraperitoneal mit radioaktivem Gold. Eine Patientin wurde vor dieser Therapie wegen des Ovarialtumors 2mal reseziert und lebte zum Untersuchungszeitpunkt bereits 154 Monate [5].

Bisher ist die chirurgische Cyto-reduktion anderen Monotherapien überlegen. Aus der Behandlung von Pseudomyxomrezidiven und Residualtumoren des eigenen Krankenguts ist uns bekannt, daß bei makroskopischem Tumorrest trotz Einsatz einer intraperitonealen Chemotherapie mit 5-FU und Mitomycin C eine Progression nicht längerfristig verhindert werden kann. Daher erscheint uns der alleinige Einsatz der intraperitonealen Chemotherapie ohne chirurgische Tumormassenreduktion nicht vertretbar (Abb. 6). Dies gilt auch für die alleinige intraperitoneale Anwendung von Radionukliden, da hierzu keine ausreichenden Untersuchungen vorliegen.

1991 berichtete Sindelar et al. über erste Ergebnisse einer Phase I Studie zur intraperitonealen Phototherapie. Zukünftig wird zu prüfen sein, inwiefern die photo-

dynamische Therapie ein chirurgisches Tumordebuling beim Pseudomyxom unterstützen kann, ohne die Komplikationsrate zu erhöhen [21].

### Radiotherapie

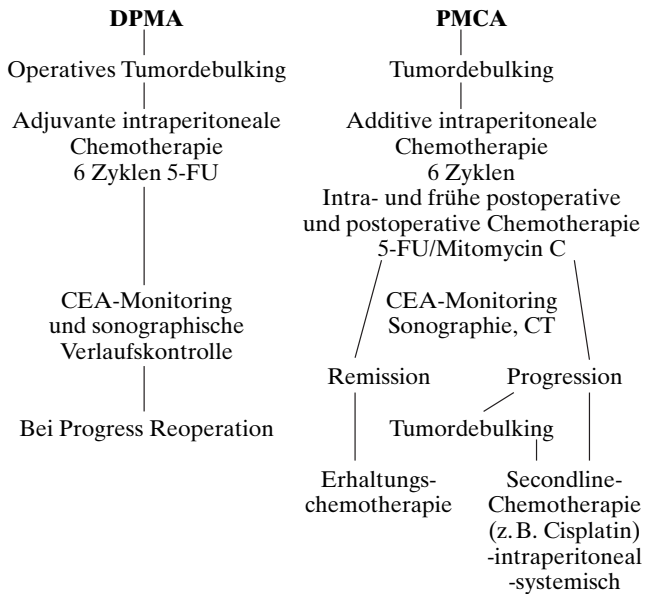
1980 berichtet Fernandez über seine Behandlungsergebnisse bei 38 Pseudomyxompatienten, die mit unterschiedlichen Therapieregimen behandelt wurden. Er erreichte Überlebensraten von 54 % nach 5 Jahren und von 18 % nach 10 Jahren. 68 % seiner Patienten verstarben ursächlich am Pseudomyxom.

Neben einer additiven Chemotherapie mit Melphalan oder 5-FU wurde auch die externe Radiotherapie als totale abdominelle und als Steifenbestrahlung bei 5 Patienten angewendet. Die externe Bestrahlung wurde dabei oft nicht als initiale additive Therapiemodalität eingesetzt.

Es lassen sich somit aus dieser Studie keine ausreichenden Erfahrungen über den Effekt der Radiotherapie beim *Pseudomyxoma peritonei* ableiten [5]. Die Notwendigkeit zur Einbeziehung des gesamten Dünndarms in das Strahlenfeld lassen für diese Behandlungsalternative Zurückhaltung geboten sein.

### Multimodale Therapie

Durch ausgiebige cyto-reduktive Chirurgie, die eine makroskopische Tumorfreiheit anstrebt, gelang es in Kombination mit einer intraperitonealen Chemotherapie deutlich bessere Überlebensraten zu erreichen als durch alleiniges Tumordebuling und systemische Chemotherapie [24]. Sugarbaker verfügt über therapeutische Erfahrungen an 385 Patienten mit peritonealer Aussaat einer Appendixneoplasie. Die ersten 3 Patienten seines Krankenguts wurden 4–6 Wochen nach Cyto-reduktion mit 12 Zyklen intraperitonealer Gabe von 5-FU behandelt. 21 Patienten erhielten eine frühe postoperative intraperitoneale Chemotherapie gefolgt von 3 intraperitonealen Zyklen 5-FU und Mitomycin C. 156 Patienten wurden einer frühen postoperativen intraperitonealen 5-FU- und Mitomycin C-Behandlung gefolgt von 3 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit intraperitonealem 5-FU und intravenösem Mitomycin C unterzogen. Seit Dezember 1997 behandelte Sugarbaker 205 Patienten mit intraperitonealem Mitomycin C und mit Hyperthermie intraoperativ. Diese unterschiedlichen Therapieregime sind Ausdruck der zahlreichen ungeklärten Fragen zur Therapieoptimierung. Eine separate Auswertung der Therapieergebnisse dieser verschiedenen Patientenkollektive wäre zu wünschen. Insgesamt konnte Sugarbaker bei Vorliegen einer DPAM ( $n = 224$ ) eine 5-Jahresüberlebensrate von ca. 80 % und bei einer PMCA ( $n = 161$ ) mit bzw. ohne intermediärem Charakter von ca. 28 % erreichen. Als komplette Cyto-reduktion wurden hier R0-, R1- und R2-Resektionen, bei denen die Tumorknoten kleiner als 25 mm waren, gewertet. In 250 Fällen wurde eine derartige komplette Cyto-reduktion mit einem 5-Jahresüberleben von ca. 80 % er-



**Abb. 6.** Therapiealgorithmus beim Pseudomyxoma peritonei

reicht. Bei unvollständiger Cytoerduktion ( $n = 135$ ) wurden lediglich ein 5-Jahresüberleben in 20% und ein 10-Jahresüberleben in 0% der Fälle erzielt. Die Morbidität der behandelten Patienten wird mit 27% und die Mortalität mit 2,7% angegeben [25]. Mögliche Nebenwirkungen einer intraperitonealen Chemotherapie sollten somit nicht außer Acht gelassen werden.

Neben der postoperativen intraperitonealen Chemotherapie liegen auch erste Erfahrungen mit der Kombination von chirurgischer Cytoerduktion und intraoperativer intraperitonealer hyperthermer Chemotherapie vor. Jähne et al. führen die intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemotherapie mit Hilfe einer modifizierten Herz-Lungen-Maschine durch. Das Hyperthermiegerät erwärmt die Cytostaticallösungen auf 46°C, die über einen Peritonealdialysekatheter in die Abdominalhöhle eingebacht werden. Der Abfluß erfolgt über Drainagen aus dem rechten und linken Oberbauch und dem Douglas'schen Raum. Bei 22 Patienten hatten 15 Patienten ein *Pseudomyxoma peritonei* auf der Basis eines Appendixcarcinoms. Eine Tumorresektion war in 75% der Fälle möglich. In 13 von 22 Fällen wurden multiviscerale Organresektionen mit Peritonektomie des partiellen Peritoneums in allen 4 Quadranten einschließlich des kleinen Beckens durchgeführt. Bei 11 Patienten erfolgte die intraoperative intraperitoneale Chemotherapie hypertherm und in 9 Fällen normotherm. Bei der hyperthermen Therapie betrug die mittlere Zuflußtemperatur des Cytostatikums 41,6°C. Jähne et al. führten die intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemotherapie bei *Pseudomyxoma peritonei* im Rahmen einer Second-Look-Operation 12–24 Std. nach vorausgegangener Peritonektomie durch. Die postoperative Morbidität nach allen Operationen ist mit 25% beachtlich. Drei Patienten verstarben nach Resektion ursächlich an Pneumonie, Peritonitis sowie an Sepsis bei schwerer Toxizität nach intraperitonealer postoperativer 5-FU-Gabe. Bei einer von ins-

gesamt 41 angelegten Anastomosen trat postoperativ eine Insuffizienz auf [9]. Der Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie mit Hyperthermie ist daher unter dem Aspekt der Morbidität und Komplikationsrate derzeit noch kritisch und zurückhaltend einzustufen. Eine erfolgreiche Verbesserungsmöglichkeit ergibt sich u. U. durch kontrollierte, externe HF-Tiefenhyperthermie (z. B. BSD-Eye-Applikator). Auch für die intraperitoneale Chemotherapie generell sind Fragen wie die optimale Cytostaticakombination und die Behandlungsdauer noch unbeantwortet. Eine zentrenorientierte Behandlung der Pseudomyxompatienten in einheitlichen multimodalen Behandlungsprotokollen ist daher anzustreben, um zukünftig zu umfassenden Ergebnissen und Erfahrungen zu gelangen.

## Literatur

- Battifora H, McCaughey WTE (1995) Tumors of the serosal membranes. In: Rosai J, Sobin LH (eds) Atlas of tumor pathology, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 3 series, p 112
- Carr NJ, McCarthy WF, Sobin LH (1994) Epithelial noncarcinoid Tumors and tumor-like lesions of the appendix. A clinicopathologic study of 184 patients with a multivariate analysis of prognostic factors. *Cancer* 75: 757
- Farr C, Menzel J, Seeberger J, Schweigle B (1997) Clinical pharmacology and possible applications of hyaluronidase with reference to Hylase „Dessau“. *Wien Med Wochenschr* 147:347
- Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, et al (1994) *Pseudomyxoma peritonei*. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 219: 112
- Fernandez RN, Daly JM (1980) *Pseudomyxoma peritonei*. *Arch Surg* 115: 409
- Friedland JS, Allardice JT, Wyatt P (1989) *Pseudomyxoma peritonei* *J R Soc Med* 79: 480
- Higa E, Rosai J, Pizzimbono CA, Wise L (1973) Mucosal hyperplasia, mucinous cystadenoma and mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. *Cancer* 32: 1525
- Hosch WP, Rudi J, Stremmel W (1999) Therapy of *Pseudomyxoma peritonei* of appendiceal origin – surgical resection and intraperitoneal chemotherapy. *Z Gastroenterol* 37: 615
- Jähne J, Piso P, Schmoll E, Haulitschek-Hauss R, et al (1997) Intraoperative (hypertherme) intraperitoneale Chemotherapie-Überlegungen und Aspekte zum sicheren intra- und postoperativen Umgang mit Zytostatika. *Langenbecks Arch Chir* 382: 8
- Jähne J, Lang H, Meyer J, Pichlmayr R (1993) Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Therapie des *Pseudomyxoma peritonei*. *Langenbecks Arch Chir* 378: 292
- Jass JR, Sobin LH (1989) Histological typing of intestinal tumours: WHO international histological classification of tumours. Springer, Berlin Heidelberg New York, p 25
- Kahn MA, Demopoulos RI (1992) Mucinous ovarian tumors with *Pseudomyxoma peritonei*: a clinicopathological study. *Int J Gynecol Pathol* 11: 15
- Kitamura K, Hagiwara A, Sakuyama H, Yamaguchi T, Takahashi T (1992) A new chemotherapy against *Pseudomyxoma peritonei*. *Am J Gastroenterol* 87: 1891
- Mann WJ, Wagner J, Chumas J, Chalas E (1990) The management of *Pseudomyxoma peritonei*. *Cancer* 66: 1636
- Noumoff J, LiVolsi V, Mikuta J, Faruqi S (1993) An insight into the etiology of *Pseudomyxoma peritonei* by chromosomal and immunohistochemical analysis (Abstract). *Gynecol Oncol* 49:136

16. Prayson RA, Hart WR, Petras RE (1994) *Pseudomyxoma peritonei*. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. Am J Surg Pathol 18: 591
17. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, Sugarbaker PH, Kurman RJ (1997) Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of *Pseudomyxoma peritonei* in women. Int J Gynecol Pathol 16: 1
18. Ronnett BM, Zahn ChM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM (1995) Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. Am J Surg Pathol 19: 1390
19. Rutledge RH, Alexander JW (1991) Primary appendical malignancies: rare but important. Surgery 111: 244
20. Shyr YM, Su CH, Wang HC, Lo SS, Lui WY (1995) *Pseudomyxoma peritonei*: does a true mucolytic agent exist? In vitro and in vivo studies. Am Surg 61: 265
21. Sindelar WF, DeLaney TF, Tochner Z, Thomas GF, et al (1991) Technique of photodynamic therapy for disseminated intraperitoneal malignant neoplasms. Arch Surg 126: 318
22. Smith JW, Kemeny N, Caldwell Ch, Banner P, et al (1992) *Pseudomyxoma peritonei*. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre Experience. Cancer 70: 396
23. Sugarbaker PH (1994) *Pseudomyxoma peritonei*. Ann Surg 219: 109
24. Sugarbaker PH (1996) *Pseudomyxoma peritonei*. Cancer Treat Res 81: 105
25. Sugarbaker PH, Chang D (1999) Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. Ann Surg Oncol 6: 727
26. Sugarbaker PH, Jablonski KA (1995) Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg 221: 124
27. Sugarbaker PH, Landy D, Jaffe G, Pascal R (1990) Histological changes induced by intraperitoneal chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C in patients with peritoneal carcinomatosis from cystadenocarcinoma of the colon and appendix. Cancer 65: 1495
28. Ubhi SS, McCulloch P, Veitch PS (1997) Preliminary result of the use of intraperitoneal carbon-adsorbed mitomycin C in intraabdominal malignancy. Br J Cancer 76: 1667
29. Werth R (1884) Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwülsten und der Laparotomie. Arch Gynecol Obstet 24: 100
30. Young RH, Gilks CB, Scully RE (1991) Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and *Pseudomyxoma peritonei*. Am J Surg Pathol 15: 415

Prof. Dr.Dr.h.c. P.M. Schlag  
 Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie  
 Universitätsklinikum Charité  
 Robert-Rössle-Klinik am  
 Max-Delbrück-Centrum Berlin-Buch  
 13122 Berlin