

Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie in Österreich

Autoren: Thomas Bachleitner-Hofmann¹, Matthias Zitt², Tarkan Jäger³, Stefan Riss¹, Klaus Emmanuel⁴, Reinhold Kafka-Ritsch², Dietmar Öfner³, Friedrich Kober⁵ für die Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)

¹Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Chirurgie, Abteilung für Allgemein Chirurgie, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien

²Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Visceral-, Transplantations- und Thoraxchirurgie, Anichstraße 35, A-6020 Innsbruck

³Universitätsklinikum Salzburg, Universitätsklinik für Chirurgie, Müllner Hauptstraße 48, A-5020 Salzburg

⁴Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz, Abteilung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Seilerstätte 4, A-4010 Linz

⁵Krankenanstalt Rudolfstiftung, 2. Chirurgische Abteilung, Juchgasse 25, A-1030 Wien

Herausgeber: Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome
der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO)
St. Veiter Straße 34/3
A-9020 Klagenfurt
Tel.: +43 463 501686
Fax: +43 463 501696
e-mail: office@aco-asso.at

PRÄAMBEL

Ziel der vorliegenden Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie (ACO-ASSO) ist die Definition von klaren Rahmenbedingungen für den Einsatz der zytoreduktiven Chirurgie (cytoreductive surgery, CRS) und hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) im multimodalen Management von Patienten mit peritonealen Neoplasmen in Österreich. Die Leitlinie soll peritoneale Neoplasmen, welche eine Indikation für das Therapiekonzept der CRS und HIPEC darstellen, definieren und dazu beitragen, daß betroffene Patienten österreichweit nach einheitlichen Kriterien behandelt werden.

HINTERGRUND

Peritoneale Neoplasmen sind definiert als Tumore des Peritonealraums (Cavum peritonei). Man unterscheidet primäre von sekundären peritonealen Neoplasmen. Primäre peritoneale Neoplasmen entstehen im Peritoneum selbst und umfassen das peritoneale Mesotheliom sowie die primäre Peritonealkarzinose. Sekundäre peritoneale Neoplasmen entstehen durch metastatische Tumorzellaussaat in die Peritonealhöhle und umfassen in erster Linie peritoneal metastasierte Tumore des Gastrointestinaltrakts sowie des Ovars. Andere sekundäre peritoneale Neoplasmen sind selten. Eine Sonderform unter den peritonealen Neoplasmen stellt das Pseudomyxoma peritonei dar, welches seinen Ausgang von muzinösen Tumoren der Appendix vermiformis nimmt und klinisch durch eine progrediente Ansammlung von muzinösem Aszites in der Peritonealhöhle gekennzeichnet ist.

Die Therapie peritonealer Neoplasmen besteht historisch aus systemischer Chemotherapie und/oder palliativer Chirurgie zur Behandlung von Komplikationen der peritonealen Tumorzellaussaat (z.B. intestinale Obstruktion). Beim Ovarialkarzinom ist das Therapiekonzept von chirurgischer Zytoreduktion mit nachfolgender systemischer und/oder intraperitonealer Chemotherapie etabliert.

DEFINITION: CRS UND HIPEC

Die CRS und HIPEC ist ein Therapieverfahren zur Behandlung peritonealer Neoplasmen, wobei zunächst alle sichtbaren Tumorareale im Peritonealraum mittels CRS (diese besteht in der Regel aus einer Multiviszeralresektion mit viszeraler und parietaler Peritonektomie) entfernt und im Anschluss daran verbliebene (mikroskopische) Tumorareale mittels HIPEC behandelt werden. Grundsätzlich sollte im Rahmen der CRS eine makroskopisch komplette Entfernung aller Tumorareale (sog. komplette Zytoreduktion) angestrebt werden, sofern dies chirurgisch-technisch möglich und onkologisch sinnvoll ist. Bei der HIPEC wird die Chemotherapie-Lösung auf 42 – 43°C erhitzt und mittels eines

geschlossenen oder offenen Systems gleichmäßig im Peritonealraum verteilt. Die verwendeten Chemotherapeutika unterscheiden sich in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorentität, wobei am häufigsten Mitomycin-C, Oxaliplatin, Cisplatin und/oder Doxorubicin zur Anwendung kommen. Die Anwendung der CRS und HIPEC erfolgt in kurativer Intention, wobei eine Grundvoraussetzung das Fehlen von nicht resektablen extraabdominellen Tumormanifestationen ist. Nachdem die Eindringtiefe der hyperthermen Chemotherapie-Lösung mit ca. 3 mm begrenzt ist, setzt eine kurative Anwendung der HIPEC voraus, daß nach der CRS keine Tumoreale mit einem Durchmesser von > 2.5 mm zurückbleiben.

EFFIZIENZ DER CRS UND HIPEC

Pseudomyxoma peritonei

In vier nicht randomisierten Studien mit 2298 (Chua et al., J Clin Oncol 2012)⁽¹⁾, 501 (Gonzalez-Moreno et al., Br J Surg 2004)⁽²⁾, 301 (Elias et al., EJSO 2010)⁽³⁾ und 123 (Murphy et al., Dis Col Rectum 2007)⁽⁴⁾ Patienten mit Pseudomyxoma peritonei betrug das 5-Jahresüberleben nach CRS und HIPEC zwischen 72 und 75%, wobei in der größten Studie ein 10-Jahresüberleben von 63% sowie ein 15-Jahresüberleben von 59% beobachtet wurden (Chua et al., J Clin Oncol 2012)⁽¹⁾. Im Vergleich dazu beträgt das 10-Jahresüberleben bei Verzicht auf eine HIPEC lediglich 21% (Miner et al., Ann Surg 2005)⁽⁵⁾; n=97 Patienten) bzw. 32% (Gough et al., Ann Surg 1994)⁽⁶⁾; n=56 Patienten). Wichtig ist zwischen den histologischen Subtypen disseminierte peritoneale Adenomuzinose (DPAM) und peritoneale muzinöse Karzinomatose (PMCA) zu unterscheiden, da Patienten mit PMCA eine ungünstigere Prognose haben und in der Regel einer zusätzlichen Systemtherapie bedürfen (Chua et al., J Clin Oncol 2012)⁽¹⁾.

Malignes peritoneales Mesotheliom

In einer multizentrischen Registerstudie mit 401 Patienten mit malignem peritonealen Mesotheliom, welche einer CRS und HIPEC unterzogen wurden, zeigte sich ein medianes Gesamtüberleben von 53 Monaten bei einem 5-Jahresüberleben von 47% (Yan et al., JCO 2009)⁽⁷⁾. Im Vergleich hierzu lag das mediane Gesamtüberleben bei 15 Patienten, welche mittels systemischer Chemotherapie ± palliativer Chirurgie behandelt wurden, bei 12.5 Monaten (Eltabbakh et al., J Surg Oncol 1999)⁽⁸⁾. Ähnlich wie beim Pseudomyxoma peritonei gibt es auch beim malignen peritonealen Mesotheliom mehrere histologische Subtypen, welche sich sowohl hinsichtlich ihrer Prognose als auch hinsichtlich des Therapiekonzepts unterscheiden: epithelialer Subtyp (günstigste Prognose), biphasischer Subtyp (intermediäre Prognose) sowie sarkomatoider Subtyp (ungünstigste Prognose).

Kolorektalkarzinom

In einer randomisierten Phase III Studie mit 105 Patienten mit peritoneal metastasiertem Kolorektal- bzw. Appendixkarzinom konnte eine signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 12.6 Monaten im Standard Chemotherapie-Arm auf 22.3 Monate im experimentellen CRS und HIPEC-Arm gezeigt werden (Verwaal et al., JCO 2003)⁽⁹⁾. Nachteil der Studie ist, daß Patienten im Kontroll-Arm eine Chemotherapie ohne Zugabe von Biologika (wie etwa Bevacizumab oder Cetuximab) erhielten, sodaß die Ergebnisse nur eingeschränkt auf die aktuelle Behandlungssituation zu übertragen sind. Eine Case-Control Studie an 96 Patienten zeigte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 23.9 Monaten im Standard Chemotherapie-Arm auf 62.7 Monate im CRS und HIPEC-Arm (Elias et al., JCO 2009)⁽¹⁰⁾. Im Rahmen einer Metaanalyse von insgesamt 4 vergleichenden Studien wurde eine signifikante Verbesserung des Überlebens durch CRS und HIPEC im Vergleich zur alleinigen palliativen Chemotherapie festgestellt ($p < 0.0001$; Cao et al., Ann Surg Onc 2009)⁽¹¹⁾.

Magenkarzinom

Im Rahmen einer prospektiven Studie an 118 Magenkarzinom-Patienten mit Serosadurchbruch wurden 66 Patienten einer alleinigen Gastrektomie unterzogen, während 52 Patienten eine Gastrektomie in Kombination mit HIPEC erhielten. Zweiundzwanzig der 118 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Operation eine sichtbare Peritonealkarzinose, wobei das mediane Überleben im alleinigen Gastrektomie-Arm (n=12 Patienten) 5 Monate, im Gastrektomie + HIPEC Arm (n=10 Patienten) 10 Monate betrug ($p=0.041$; Zhu et al., Dig Surg 2006)⁽¹²⁾. Auch bei den restlichen 96 Patienten ohne makroskopischen Hinweis auf das Vorliegen einer Peritonealkarzinose zeigte sich ein signifikanter Vorteil im mittleren Gesamtüberleben in der Gastrektomie + HIPEC-Gruppe (n=42 Patienten) im Vergleich zur Gruppe mit alleiniger Gastrektomie (n=54 Patienten) (60.9 vs. 42.9 Monate, $p=0.0143$). Eine prospektiv randomisierte Phase III Studie an 68 Patienten mit manifester Peritonealkarzinose zeigte ebenfalls eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 6.5 Monaten im Therapiearm mit alleiniger CRS auf 11.0 Monate im Therapiearm mit CRS und HIPEC ($p=0.046$; Yang et al., Ann Surg Oncol 2011)⁽¹³⁾.

Ovarialkarzinom

Beim Ovarialkarzinom konnten drei große prospektiv-randomisierte Studien an insgesamt 1423 Patientinnen mit Stadium III Ovarialkarzinom einen signifikanten Vorteil im medianen Überleben bei postoperativer Gabe einer kombinierten intraperitoneal/intravenösen Chemotherapie (SPIC: sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy) im Vergleich zu alleiniger intravenöser Chemotherapie zeigen (49-66 Monate vs. 41-49 Monate) (Armstrong et al., N Engl J Med 2006⁽¹⁴⁾, n=415 Patienten; Markman et al., J Clin Oncol 2001⁽¹⁵⁾, n=462 Patienten; Alberts et al., N Engl J Med 1996⁽¹⁶⁾, n=546 Patienten). Vor allem in den ersten zwei genannten Studien zeigte sich jedoch als limitierender Faktor

der SPIC eine schlechte Verträglichkeit sowie eine hohe Rate an Katheter-assoziierten Komplikationen, weshalb diese Therapiestrategie beim Ovarialkarzinom noch nicht flächendeckend eingesetzt wird.

Zahlreiche Studien haben daher den Stellenwert der CRS und HIPEC beim Ovarialkarzinom untersucht, da die HIPEC den theoretischen Vorteil einer einmaligen intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie-Gabe bietet. Eine rezente Übersicht von 24 nicht-randomisierten Studien beim fortgeschrittenen sowie rezidierten Ovarialkarzinom (n=1167 Patienten) zeigte bei extrem heterogener Datenlage zur CRS und HIPEC beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ein medianes Überleben von 24-64 Monaten (n=584) sowie beim rezidierten Ovarialkarzinom von 23-49 Monaten (Chan et al., Cancer Manag Res 2012⁽¹⁷⁾, n=583 Patienten).

MORBIDITÄT UND MORTALITÄT DER CRS UND HIPEC

Die Daten zur Sicherheit der CRS und HIPEC zeigen ein signifikantes Risiko von Morbidität und Mortalität, welches gegenüber dem Therapieeffekt (in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Tumorentität) des Verfahrens abgewogen werden muß. Im Rahmen einer systematischen Übersicht von 24 Studien mit insgesamt 2787 Patienten betrug die Morbidität im Mittel 28.8% (0-52%) sowie die Mortalität im Mittel 2.9% (0-17%) (Chua et al., Ann Surg 2009)⁽¹⁸⁾. Die häufigsten postoperativen Komplikationen waren: Anastomosendehiszenz (0-9%), Intraperitonealer Abszess (0-37%), Fistel (0-23%), Ileus (0-86%), Perforation (0-10%) und Sepsis (0-14%).

INDIKATIONEN ZUR CRS UND HIPEC

Entsprechend den verfügbaren Effizienzdaten zur CRS und HIPEC, dem zu erreichenden onkologischen Ergebnis sowie den aktuell zur CRS und HIPEC verfügbaren Leitlinien in Deutschland und England hat sich die ACO-ASSO entschlossen folgende Indikationen für die CRS und HIPEC zu definieren:

1. Pseudomyxoma peritonei ohne Hinweis auf extraabdominelle Metastasierung, falls eine komplette Entfernung aller Tumorherde im Abdomen (sog. komplette Zytoreduktion) möglich ist.
2. Malignes peritoneales Mesotheliom ohne Hinweis auf extraabdominelle Metastasierung, falls eine komplette Zytoreduktion möglich ist.
3. Peritoneal metastasiertes Kolorektalkarzinom ohne Hinweis auf extraabdominelle Metastasierung, falls der intraoperativ erhobene Peritoneal Cancer Index (PCI, gemessen in 13 Regionen des Abdomens mit einer maximalen Punktzahl von 39) nicht mehr als 20 Punkte beträgt und eine komplette Zytoreduktion möglich ist. Das Vorhandensein von Lebermetastasen ist kein

Ausschlussgrund für die CRS und HIPEC, allerdings sollten nicht mehr als 3 Lebermetastasen vorhanden und diese mittels limitierter Resektion (z.B. Segmentresektion) entfernbar sein. Ein geeignetes Hilfsmittel für die präoperative Patientenselektion beim peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinom ist der Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS; Minimum: 2 Punkte, Maximum: 22 Punkte; Pelz et al., J Surg Oncol 2009⁽¹⁹⁾; Pelz et al., BMC Cancer 2010⁽²⁰⁾), wobei Patienten mit PSDSS I (2-3 Punkte) und II (4-7 Punkte) für die CRS und HIPEC am besten geeignet sind. Bei Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung (PSDSS IV; > 10 Punkte) sollte die Indikation zur CRS und HIPEC nicht gestellt werden.

4. Patienten mit Peritonealkarzinose beim Magenkarzinom ohne Hinweis auf extraabdominelle Metastasierung, falls der intraoperativ gemessene PCI nicht mehr als 12 Punkte beträgt und eine komplette Zytoreduktion möglich ist. Patienten mit Siegelringzell-Karzinomen des Magens stellen eine prognostisch ungünstige Gruppe dar und sollten nur in begründeten Ausnahmesituationen einer CRS und HIPEC unterzogen werden.

Generell sollte die Indikation zur CRS und HIPEC nicht nur den PCI sondern auch die Lokalisation der peritonealen Läsionen sowie deren technische Resektabilität berücksichtigen: So stellt ein miliärer Befall der Dünndarmserosa auch bei niedrigem PCI ein Inoperabilitätskriterium dar, da in dieser Situation in der Regel keine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann. Eine Tumorprogression unter vorangegangener Systemtherapie sollte ebenfalls als relative Kontraindikation für die CRS und HIPEC gewertet werden.

Sondersituationen:

Die Indikation zur CRS und HIPEC sollte grundsätzlich auch bei anderen als unter 1.-4. aufgeführten peritonealen Neoplasmen gestellt werden können, vorausgesetzt, ein potentieller Überlebensvorteil durch die CRS und HIPEC ist in der gegebenen Indikation wissenschaftlich belegt (die aktuelle wissenschaftliche Literatur ist auf Wunsch über die Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der ACO-ASSO jederzeit erhältlich) oder die Patienten werden im Rahmen von Studien oder einem Tumor-Register behandelt.

Die Indikation zur CRS und HIPEC sollte jedenfalls im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards, welches die unten angeführten Kriterien erfüllt, gestellt werden.

AUSSCHLUSSKRITERIEN

Anhand der vorliegenden wissenschaftlichen Daten zur CRS und HIPEC können folgende Ausschlusskriterien für die HIPEC definiert werden (bei den mit (*) gekennzeichneten Kriterien handelt es sich um relative Ausschlusskriterien):

1. Extraabdominelle Metastasierung
2. Ausgedehnte paraaortale/paracavale Lymphknotenmetastasierung
3. Schwere kardiale, pulmonale oder renale Begleiterkrankungen
4. Manifester Ileus
5. PSDSS IV beim Kolorektalkarzinom
6. Alter >70 Jahre*
7. Inkomplette Zytoreduktion bzw. verbleibende Tumorareale mit einem Durchmesser > 2.5 mm*

Im Fall einer inkompletten Zytoreduktion sollte in aller Regel auf eine HIPEC verzichtet werden. Die Anwendung der HIPEC bei inkompletter Zytoreduktion kann jedoch in begründeten Einzelfällen (z.B. palliative Aszitestherapie) sinnvoll sein. Auf eine ausgedehnte Multiviszeralresektion sollte, falls eine komplette Zytoreduktion nicht möglich ist, verzichtet werden und der Eingriff auf das nötige Mindestmaß reduziert werden.

PRÄOPERATIVE UND POSTOPERATIVE SYSTEMTHERAPIE

Vor einer geplanten CRS und HIPEC, insbesondere bei Patienten mit sekundären peritonealen Neoplasmen oder fortgeschrittener Erkrankung (z.B. PSDSS III beim Kolorektalkarzinom), sollte eine präoperative Systemtherapie erwogen werden.

Auch sollte auch nach erfolgter CRS und HIPEC eine postoperative Systemtherapie erwogen werden.

PATIENTENSELEKTION

Da die CRS und HIPEC Teil eines multimodalen Therapiekonzepts darstellen, sollten Patienten mit peritonealen Neoplasmen in einem multidisziplinären Tumorboard vorgestellt werden. Die Indikation zur CRS und HIPEC sollte innerhalb des Tumorboards erfolgen. Als Instrument zur präoperativen Selektion von Patienten mit peritoneal metastasiertem Kolorektalkarzinom für die CRS und HIPEC ist der PSDSS geeignet.

TUMORBOARD

Das multidisziplinäre Tumorboard sollte als Minimalanforderung aus Vertretern folgender Fachbereiche zusammengesetzt sein:

1. Einem Viszeralchirurgen bzw. nachweislich viszeralchirurgisch erfahrenen Facharzt für Allgemeinchirurgie mit chirurgisch-onkologischem Schwerpunkt und Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen mittels CRS und HIPEC.
2. Einem internistischen Onkologen mit Erfahrung im multidisziplinären Management von Patienten mit peritonealen Neoplasmen.
3. Einem Radiologen.

Der Behandlungspfad (pseudoneoadjuvante Systemtherapie, palliative Systemtherapie, palliative Chirurgie bzw. CRS und HIPEC) sollte im interdisziplinären Konsens des multidisziplinären Tumorboards festgelegt werden.

ZENTREN

Zentren, an denen das kombinierte Verfahren einer CRS und HIPEC angeboten wird, sollten folgende Anforderungen erfüllen:

1. Vorhandensein von mindestens 2 erfahrenen Viszeralchirurgen bzw. nachweislich viszeralchirurgisch erfahrenen Fachärzten für Allgemeinchirurgie mit chirurgisch-onkologischem Schwerpunkt, einer davon mit Erfahrung in der Durchführung von CRS und HIPEC.
2. Vorhandensein von mindestens einem internistischen Onkologen mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit peritonealen Neoplasmen.
3. Vorhandensein von mindestens einem Anästhesisten mit Erfahrung im intra- und perioperativen Management von Patienten, welche einer CRS und HIPEC unterzogen werden.
4. Vorhandensein eines regelmäßig tagenden interdisziplinären Tumorboards.
5. Vorhandensein einer intensivmedizinischen Abteilung.
6. Vorhandensein von Personal im Operationsbereich, welches im Umgang mit intraoperativer Chemotherapie sowie deren möglichen Risiken für Patient und Operationspersonal vertraut ist.
7. Vorhandensein eines CE-zertifizierten HIPEC Geräts.
8. Ständige Verfügbarkeit (24 Stunden an 7 Tagen der Woche) eines chirurgischen Onkologen bzw. Viszeralchirurgen.
9. Prinzipielle Verfügbarkeit eines interventionellen Radiologen.

10. Vorhandensein einer Spezialambulanz/Sprechstunde für Patienten mit peritonealen Neoplasmen.
11. Es sollten wenigstens 10 Eingriffe mit CRS und HIPEC pro Jahr durchgeführt werden.
12. Die Ergebnisqualität sollte in jährlichen Abständen überprüft werden (Morbidität, Mortalität, onkologisches Outcome) und den international üblichen Normen entsprechen (Mortalität < 5%, Relaparotomie rate < 15%).
13. Das Zentrum sollte Mitglied der Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der ACO-ASSO sein.
14. Das Zentrum sollte an einem HIPEC Register bzw. klinischen Studien teilnehmen.
15. Das Zentrum sollte weiters regelmäßig an einschlägigen Fortbildungsveranstaltungen, Kursen und Kongressen teilnehmen.

REGISTER/STUDIEN

Patienten mit peritonealen Neoplasmen in Österreich, welche einer CRS und HIPEC unterzogen werden, sollten möglichst flächendeckend in einem HIPEC Register erfasst werden. Die Teilnahme an einem gesamtösterreichischen Register sollte angestrebt werden.

Sofern möglich, sollten Patienten innerhalb von klinischen Studien behandelt werden.

STANDARDISIERUNG

Die HIPEC sollte aus Sicht der ACO-ASSO österreichweit einheitlich durchgeführt werden, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten. Entsprechende Empfehlungen zu den verwendeten Chemotherapeutika, deren Dosierung sowie den Temperatureinstellungen, der Dauer und Technik (offen/geschlossen) der HIPEC sind über die Arbeitsgruppe Peritoneale Malignome der ACO-ASSO erhältlich und werden regelmäßig anhand der verfügbaren wissenschaftlichen Literatur aktualisiert.

LITERATUR

1. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, Levine EA, Glehen O, Gilly FN, *et al.* Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*;30: 2449-56.
2. Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004;91: 304-11.
3. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sideris L, Mansvelt B, *et al.* Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*;36: 456-62.
4. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum* 2007;50: 37-42.
5. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, Klimstra DS, Brennan MF, Coit DG. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 2005;241: 300-8.
6. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, *et al.* Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994;219: 112-9.
7. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27: 6237-42.
8. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999;70: 6-12.
9. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, *et al.* Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 3737-43.
10. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, *et al.* Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27: 681-5.
11. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16: 2152-65.
12. Zhu ZG, Tang R, Yan M, Chen J, Yang QM, Li C, *et al.* Efficacy and safety of intraoperative peritoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion. A long-term follow-up study. *Dig Surg* 2006;23: 93-102.

13. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*;18: 1575-81.
14. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354: 34-43.
15. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, *et al.* Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19: 1001-7.
16. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, *et al.* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335: 1950-5.
17. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res*;4: 413-22.
18. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249: 900-7.
19. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, Hohenberger W, Esquivel J. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009;99: 9-15.
20. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, Stojadinovic A, Doerfer J, Morris DL, *et al.* Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer*;10: 689.