



**HTA Austria**

Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH

# Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei sekundärer Peritonealkarzinose: 1. Update

---

Bewertung einer medizinischen Einzelleistung





**HTA Austria**

Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH

# Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei sekundärer Peritonealkarzinose: 1. Update

---

Bewertung einer medizinischen Einzelleistung

## Projektteam

Projektleitung: Daniela Auinger, BScN

Projektbearbeitung: Daniela Auinger, BScN

## Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA (Hons), MA

Interne Begutachtung: Dr. rer. soc. oec. Ingrid Zechmeister-Koss, MA

**Korrespondenz:** Ingrid Zechmeister-Koss; [ingrid.zechmeister@aihta.at](mailto:ingrid.zechmeister@aihta.at)

## Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden/This report should be referenced as follows:

Auinger D. Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei sekundärer Peritonealkarzinose: 1. Update. Bewertung einer medizinischen Einzelleistung. AIHTA Decision Support Document: 74/Update 2022. Wien: HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH.

## Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) bestehen.

## Disclaimer

This report is based on a Master thesis in single authorship. The AIHTA is responsible for errors or omissions that could persist. The final version and the policy recommendations are under the full responsibility of the AIHTA.

## IMPRESSUM

### Medieninhaber und Herausgeber:

HTA Austria – Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH

Garnisongasse 7/Top20 | 1090 Wien – Österreich

<https://www.aihta.at/>

### Für den Inhalt verantwortlich:

Priv.-Doz. Dr. phil. Claudia Wild, Geschäftsführung

Die **AIHTA Decision Support Documents** erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Austrian Institute for Health Technology Assessment.

Die **AIHTA Decision Support Documents** erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über den Dokumentenserver „[http://eprints.aihta.at/view/types/hta\\_report.html](http://eprints.aihta.at/view/types/hta_report.html)“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt

AIHTA Decision Support Document: 74/Update 2022

ISSN online 1998-0469

© 2022 AIHTA – Alle Rechte vorbehalten

# Inhalt

Inhalt.....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Zusammenfassung.....	7
Summary.....	9
1 Einleitung.....	11
1.1 Hintergrund.....	11
1.1.1 Kolorektalkarzinom.....	12
1.1.2 Magenkarzinom.....	12
1.1.3 Ovarialkarzinom.....	12
1.2 Leistungsbeschreibung.....	13
1.3 Therapeutisches Ziel.....	14
2 Assessment 2014.....	15
3 Methode.....	17
3.1 Forschungsfrage nach PICO.....	17
3.2 Einschlusskriterien.....	17
3.3 Literaturrecherche.....	18
3.4 Literaturauswahl.....	18
4 Beurteilung der Qualität.....	21
5 Ergebnisse.....	25
5.1 Ergebnisse zur Wirksamkeit.....	25
5.1.1 Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Kolorektalkarzinom.....	25
5.1.2 Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Magenkarzinom.....	28
5.1.3 Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Ovarialkarzinom.....	30
5.2 Ergebnisse zur Sicherheit.....	34
6 Qualität der Evidenz.....	37
6.1 GRADE Evidenz Profil.....	38
6.2 GRADE Bewertung der Evidenz.....	43
7 Diskussion.....	45
7.1 Evidenz 2014 & 2022.....	45
7.1.1 Kolorektales Karzinom.....	45
7.1.2 Magenkarzinom.....	46
7.1.3 Ovarialkarzinom.....	47
7.1.4 Sicherheit.....	48
7.2 Limitationen.....	49
7.3 Forschungsausblick.....	50
8 Empfehlung nach Indikation.....	52
8.1 Empfehlung für Peritonealkarzinose bei Kolorektalkarzinom.....	52
8.2 Empfehlung für Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom.....	53
8.3 Empfehlung für Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom.....	53
9 Literatur.....	55
10 Anhang.....	59
10.1 Suchstrategien.....	59
10.2 Exkludierte Studien nach Volltext-Sichtung.....	63

10.3 Risk of Bias Tabellen (intention-to-treat) .....64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Literatursauswahl PRISMA Flow Chart.....19  
 Abbildung 4-1: Beurteilung der Qualität; Risk of Bias „Gesamtüberleben“ .....22  
 Abbildung 4-2: Beurteilung der Qualität; Risk of Bias „perioperative Morbidität“ .....24

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Einschlusskriterien nach PICO .....17  
 Tabelle 5-1: Datenextraktion Peritonealkarzinose des Kolorektalkarzinoms .....26  
 Tabelle 5-2: Datenextraktion Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms.....28  
 Tabelle 5-3: Datenextraktion Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms.....31  
 Tabelle 6-1: Qualität der Evidenz; Definition der Grade (Schünemann, Brozek, Guyatt & Oxman, 2013) .....37  
 Tabelle 6-2: Question: SC+CRS+HIPEC compared to SC+CRS/SC in secondary PC (colorectal cancer, gastric cancer, ovarian cancer) .....38  
 Tabelle 7-1: Forschungsausblick; bei Clinical Trials registrierte Studien .....51  
 Tabelle 8-1: Empfehlung für Kolorektalkarzinom.....52  
 Tabelle 8-2: Empfehlung für Magenkarzinom.....53  
 Tabelle 8-3: Empfehlung für Ovarialkarzinom.....54

Abkürzungsverzeichnis

ADL ..... activity of daily living  
 CCR..... Completeness of Cytoreduction  
 CRC..... colorectal cancer  
 CRS..... cytoreductive surgery  
 CTCAE..... Common Terminology Criteria for Adverse Events  
 HIPEC..... hypertherme intraperitoneale Chemotherapie  
 HR..... hazard ratio  
 PIPAC ..... pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy  
 EPIC ..... early postoperative intraperitoneal chemotherapy  
 PCI ..... peritoneal cancer index

# Zusammenfassung

**Hintergrund und Forschungsfrage:** Im Jahr 2014 wurde vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment ein Decision Support Dokument zur Intervention „zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (CRS+HIPEC)“ bei sekundärer Peritonealkarzinose des Darm-, Magen- und Eierstockkrebs durchgeführt. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die Aufnahme dieser Intervention in den Leistungskatalog nicht empfohlen. Seit Durchführung dieser Evidenz-Analyse wurden einige randomisierte-kontrollierte, Phase 3 Studien zu diesem Thema veröffentlicht. Aus diesem Grund ist eine erneute Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit des CRS+HIPEC Verfahrens bei Peritonealkarzinose der drei oben genannten Primärkarzinosen sinnvoll.

**Methode:** Im Februar 2022 wurde eine systematische Update-Literaturrecherche zu dieser Forschungsfrage durchgeführt. Die Literatursuche, die Datenextraktion, das Risk of Bias Assessment sowie die Beurteilung der Qualität der Evidenz mittels GRADE-Methode wurde in Einzelleistung erbracht.

**Ergebnisse:** Für die Indikation Darmkrebs wurde eine neue klinische Studie identifiziert. Diese zeigt eine geringfügig längere, statistisch jedoch nicht signifikante Gesamt- und krankheitsfreie Überlebenszeit in der Interventionsgruppe. Für die Indikation Magenkarzinom konnte ebenfalls eine neue Studie inkludiert werden. Diese umfasste allerdings nur 17 Studienteilnehmer\*innen, wodurch keine statistischen Analysen möglich waren. Zur Indikation Eierstockkrebs lagen vier neue Studien vor. Diese wiesen ähnliche Einschlusskriterien und Therapieschemen auf. Zwar zeigt ein Teil der Studien einen Vorteil im Gesamt- und krankheitsfreien Überleben, dieser wird in den anderen aber nicht bestätigt. Das Vertrauen in die gemessenen Effekte ist bei allen Indikationen entweder durch eine geringe Teilnehmer\*innenzahl und/oder verschiedene Verzerrungspotenziale (z.B. Nicht-Verblindung des Outcome-Assessors, veraltete Vergleichsintervention) gering bis sehr gering. Hinsichtlich Sicherheit bot die Intervention in Bezug auf postoperative Sterblichkeit in den Studien in der Tendenz weniger Sicherheit als die Standardtherapie. Bei der perioperativen Morbidität ist aufgrund der Inkonsistenz der Ergebnisse unklar, welches Verfahren weniger Komplikationen bringt.

**Diskussion und Empfehlung:** Die Evidenz für alle drei Indikationen konnte um insgesamt sechs randomisiert kontrollierte Studien – davon erstmalig vier zum Eierstockkrebs – erweitert werden. Das Vertrauen in die berichteten Effekte ist für alle Parameter deutlich eingeschränkt. Limitierend ist, dass für die Analyse kein 4-Augenprinzip zur Anwendung kam, da es sich um eine Master-Arbeit handelt, die in nur von einer Person durchzuführen ist. Insgesamt wird auf Basis der derzeitigen Studienlage eine Aufnahme der Intervention in den Leistungskatalog weiterhin bei keiner Indikation empfohlen. Es laufen nach wie vor weitere klinische Studien, die zukünftig zu einer anderen Schlussfolgerung führen können.

**2014: Aufnahme von CRS+HIPEC in Leistungskatalog nicht empfohlen**

**2022: erneute Analyse aufgrund neuer Studien sinnvoll**

**systematische Update-Literaturrecherche, Datenextraktion, RoB-Assessment, GRADE**

**Darmkrebs: längeres OS und DFS in IG nicht signifikant**

**Magenkrebs: keine statistischen Analysen möglich**

**Ovarialkarzinom: heterogene Ergebnisse**

**Sicherheit: tlw. zu Ungunsten der Intervention, oder Ergebnisse widersprüchlich**

**derzeitige Studienlage rechtfertigt keine Empfehlung zur Aufnahme in den Leistungskatalog**



## Summary

**Background and research question:** In 2014, the Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment carried out an evidence analysis for the decision support document on the intervention "cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS+HIPEC)" in secondary peritoneal carcinosis of colorectal, gastric, and ovarian cancer. At this time, the inclusion of the intervention in the service catalog was not recommended. Since this evidence analysis, several randomized, controlled, phase 3 studies on this topic have been published. For this reason, a re-analysis of the efficacy and safety of the CRS+HIPEC procedure in secondary, peritoneal carcinosis is warranted.

**Method:** In February 2022, a systematic, update literature search on this research question was carried out. The selection of literature, the data extraction, the risk of bias assessment as well as the quality assessment (GRADE) was carried out individually.

**Results:** A new clinical study was identified for the indication of colorectal cancer. This study shows a slightly longer, but statistically non-significant overall and disease-free survival time in the intervention group. A new study was also included for the indication gastric carcinoma. However, this only included 17 study participants, which meant that no statistical analyses were possible. Four new studies were available for the indication ovarian cancer. These had similar inclusion criteria and treatment regimens. Although some of the studies showed an advantage in overall and disease-free survival, this was not confirmed in the others. The confidence in the measured effects is low to very low for all indications, either due to a low number of participants and/or various potential biases (e.g. non-blinding of the outcome assessor, obsolete comparative intervention). In terms of safety, the intervention tended to be less safe than standard therapy in terms of postoperative mortality in the trials. With regard to perioperative morbidity, it is unclear which procedure brings fewer complications due to the inconsistency of the results.

**Discussion and recommendation:** The evidence for all three indications could be expanded by a total of six randomised controlled trials - four of them for the first time on ovarian cancer. The confidence in the reported effects is clearly limited for all parameters. A limitation of this report is that no four-eye principle was used for the analysis, as this is a Master's thesis that has to be carried out individually. Overall, on the basis of the current study situation, an inclusion of the intervention in the service catalogue is still not recommended for any of the indications analysed. Further clinical studies are still underway, which may lead to a different conclusion in the future.

**2014: inclusion of CRS+HIPEC in service catalogue not recommended**

**2022: new analysis necessary due to new studies**

**systematic update literature search, data extraction, RoB assessment**

**colorectal cancer: longer but non-significant OS and DFS in IG**

**gastric carcinoma: no statistical analyses possible  
ovarian cancer: heterogeneous results**

**safety: partly to the disadvantage of intervention, or results contradictory**

**current evidence suggests that inclusion in the service catalogue is not justified**



# 1 Einleitung

Die Evaluierung medizinischer Einzelleistungen (MEL) wird durch das Austrian Institut for Health Technology Assessment (AIHTA) durchgeführt. Dabei werden die Effektivität und die Sicherheit dieser MEL beurteilt und eine Empfehlung abgegeben, ob sich die untersuchte MEL zur Aufnahme in den Leistungskatalog eignet.

Jährlich werden Vorschläge für Interventionen beim Bundesministerium für Gesundheit eingereicht. Nach Sichtung der vorgeschlagenen Leistungen erfolgt die Entscheidung, für welche ein Health Technology Assessment (HTA) durchgeführt werden soll. Für diese ausgewählten Interventionen werden Evidenzanalysen erstellt und daraus die Empfehlung bezüglich Aufnahme in den Leistungskatalog abgeleitet. Die endgültige Entscheidung, ob eine MEL in den Leistungskatalog aufgenommen wird, erfolgt im Anschluss durch die Bundesgesundheitskommission [1]. Zu diesen MELs zählt auch die zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie, welche im Jahr 2014 erstmals bewertet wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde eine Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen. Das dazu erstellte „Decision Support Document „Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose“ soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit aktualisiert werden.

## 1.1 Hintergrund

Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind Krebserkrankungen mit 22,9% die zweithäufigste Todesursache in Österreich. Für das Jahr 2020 ergeben sich daraus 20.969 durch Krebs verursachte Sterbefälle [2]. Der Anteil österreichischer Gesundheitsausgaben, der auf Krebserkrankungen entfällt, liegt seit den letzten Jahren konstant mit 6% über dem europäischen Durchschnitt [3].

Peritonealkarzinose beschreibt das Vorhandensein von Metastasen in der Peritonealhöhle, der Primärtumor liegt dabei meist im Gastrointestinaltrakt. Ovarial-, Kolorektal- und Magenkarzinome verursachen im fortgeschrittenen Stadium am häufigsten peritoneale Metastasen. Mit 46% ist das Ovarialkarzinom der häufigste Verursacher, was hauptsächlich an der Lage der Ovarien in der Bauchhöhle mit direktem Kontakt zum Peritoneum liegt. Magenkarzinome werden oft erst im fortgeschrittenen Stadium entdeckt, 14% der Betroffenen haben zu diesem Zeitpunkt bereits peritoneale Metastasen. Die Peritonealkarzinose als Primärtumor ist mit 3% äußerst selten [4, 5] und wird im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt. Im Frühstadium wird selten von Symptomen berichtet. Mit Fortschreiten der Erkrankung kann es zu Übelkeit, Schmerzen und Gewichtsverlust kommen. Die Peritonealkarzinose wird meist erst entdeckt, wenn sich bereits Ascites oder eine intestinale Obstruktion gebildet hat. Zu diesem Zeitpunkt ist die Tumorlast bereits hoch und die Behandlung schwierig [6].

Vor der zytoreduktiven Chirurgie und intraperitonealen Chemotherapie deutete das Vorhandensein einer Peritonealkarzinose auf die Unheilbarkeit der Erkrankung hin, bei der kurative Maßnahmen keine Option mehr darstellten. Die durchschnittliche Überlebensdauer ab Diagnose betrug sechs Monate [5].

**AIHTA evaluiert  
Effektivität und  
Sicherheit von MEL**

**Vorschläge jährlich bei  
BMSGP eingereicht  
und für Evidenz-  
analysen ausgewählt**

**endgültige  
Entscheidung über  
Aufnahme von BGK**

**2014: Aufnahme  
nicht empfohlen**

**Update 2022**

**Krebserkrankungen  
zweithäufigste  
Todesursache in Ö,  
6% der  
Gesundheitsausgaben**

**Darm-, Magen- und  
Eierstockkrebs  
häufigste Verursacher  
von Peritoneal-  
karzinosen**

**als Primärtumor  
äußerst selten**

**meist erst bei Ascites  
oder intertestinaler  
Obstruktion entdeckt  
Tumorlast hoch,  
schwierige  
Behandlung**

**unheilbar vor  
CRS/HIPEC**

Neue innovative OP-Verfahren sorgen für eine Veränderung des Behandlungsmanagements. Diese sollen die insgesamt und die krankheitsfreie Überlebensrate erhöhen [4].

**Ø Überlebensdauer:  
6 M.  
Erhöhung von OS/DFS  
durch neue Verfahren**

### 1.1.1 Kolorektalkarzinom

Unter Kolonkarzinom werden bösartige Neubildungen des Dickdarms verstanden. In der Statistik werden diese mit dem Rektumkarzinom zusammengefasst und stellen die dritthäufigste Krebserkrankung dar. Pro Jahr erkranken etwa 4.500 Menschen in Österreich an Darmkrebs, das sind etwa 10% der Krebsneuerkrankungen. Männer sind davon häufiger betroffen als Frauen. Im Jahr 2019 lebten 24.135 Männer und 20.386 Frauen mit der Diagnose Darmkrebs in Österreich. Für beide Geschlechter sinkt die Inzidenz und die Sterberate seit den letzten zehn Jahren deutlich [2].

**Darmkrebs dritt-  
häufigste Krebs-  
erkrankung**

**sinkende Inzidenz und  
Sterberate für beide  
Geschlechter**

Bei etwa 60% der Betroffenen konnte die Diagnose Darmkrebs erst gestellt werden, nachdem bereits Organgrenzen durchbrochen waren. 43,7% befanden sich im regionalisierten, 16,2% im disseminierten Tumorstadium [2]. Circa 40% aller Kolonkarzinom-Patient\*innen entwickeln peritoneale Metastasen [7].

**Diagnose oft erst nach  
Durchbruch von  
Organgrenzen**

### 1.1.2 Magenkarzinom

Etwa 3% der Krebsneuerkrankungen sind auf bösartige Neubildungen im Magen zurückzuführen. Diese verursachten im Jahr 2019 1.246 Krankheitsfälle. Auch für Magenkrebs ist die Inzidenzrate und die Mortalitätsrate im letzten Jahrzehnt rückläufig. Im Jahr 2019 lebten 4.070 Männer und 3.212 Frauen mit diagnostiziertem Magenkarzinom. Etwa die Hälfte der Erkrankungsfälle wurde erst nach Durchbrechen der Organgrenze festgestellt. Besonders auffallend ist der hohe Anteil an Fällen, welche bei Diagnose bereits Metastasen gebildet hatten [2]. Bei etwa 80% der Patient\*innen, die infolge eines gastrointestinalen Karzinoms starben, konnten peritoneale Metastasen nachgewiesen werden [8].

**Magenkrebs: 3% der  
Karzinome**

**hoher Anteil mit  
Metastasen vor  
Diagnose  
80% der Todesfälle  
mit Peritoneal-  
metastasen**

### 1.1.3 Ovarialkarzinom

Bösartige Neubildungen der Eierstöcke machen etwa 3,4% der Krebserkrankungen bei Frauen aus. Im Jahr 2019 erkrankten 661 Frauen an Ovarialkarzinom, 486 verstarben. Die Inzidenzrate sowie die Mortalitätsrate sanken in den letzten Jahren. Beinahe die Hälfte der Neuerkrankungen wurde erst diagnostiziert, nachdem bereits Organgrenzen durchbrochen waren [2]. 70% der Patientinnen mit Ovarialkarzinom im dritten und vierten Stadium entwickeln im Krankheitsverlauf Peritonealmetastasen [8].

**3,4% der Krebs-  
erkrankungen bei  
Frauen**

**Stadium 3/4: 70% mit  
Peritonealmetastasen**

## 1.2 Leistungsbeschreibung

Mit der zytoreduktiven Chirurgie und der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (CRS+HIPEC) erfolgt ein Paradigmenwechsel von einem palliativen hin zu einem kurativen Behandlungskonzept für Patient\*innen mit sekundärer Peritonealkarzinose. Diese kurative Therapie ist sowohl für Patient\*innen als auch für das Behandlungsteam anspruchsvoll. Aus diesem Grund ist ein multiprofessioneller Ansatz notwendig. Bei der CRS+HIPEC handelt es sich um einen multiviszeralen, operativ sehr aufwendigen Eingriff, der acht bis vierzehn Stunden dauern kann und mehrere Fachdisziplinen verlangt. Daher setzte sich auch die Bezeichnung „mother of surgery“ durch. Aufgrund der langen Liegedauer der Patient\*innen ist unter anderem auf die entsprechende Lagerung zu achten. Die zytoreduktive Chirurgie umfasst die Entfernung tumorbefallener Anteile des Peritoneums und des großen Netzes, sowie Resektionen an Magen, Milz, Dünndarm, Dickdarm, Rektum, Leber und Urogenitaltrakt. Zudem kann eine Schienung der Harnleiter notwendig werden. Nach der CRS wird der Grad der Tumorfreiheit mittels Completeness of Cytoreduction (CCR) Score festgelegt [9]. Wobei der Wert CCR-0 „no disease“ kein Tumorrestgewebe und der Wert CCR-3 „greater than 2.5cm“ Tumorrestgewebe in der Größe von mindestens 2.5 cm bedeutet. Die Werte CCR-0 und CCR-1 prognostizieren eine bessere Überlebensrate [4].

Nach Durchführung der CRS erfolgt die HIPEC. Diese kann bei offenem oder geschlossenem Abdomen vorgenommen werden. Zu- und abführende Kanülen werden in die Bauchhöhle eingebracht, und diese mit der Trägerlösung (Ringer-Lösung) gefüllt. Die Trägerlösung wird durch die HIPEC-Maschine auf 42 Grad Celsius erwärmt und die Chemotherapie wird zugeführt. 30 bis 90 Minuten zirkuliert das Chemotherapeutikum im Abdomen mithilfe der HIPEC-Maschine, wobei die Temperatur kontinuierlich auf 40 bis 43 Grad gehalten wird. Im Anschluss wird die Lösung abgesaugt und das Abdomen mit acht bis zehn Liter Spüllösung lavagiert. Verwendete Chemotherapeutika sind Cisplatin, Oxaliplatin und Mitomycin C [9]. In der Literatur werden sieben bis acht Parameter beschrieben, worin sich die Durchführung einer HIPEC unterscheiden kann. Die „American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM)“ führt folgende an: Methode, Inflow, Temperatur, Perfusionsvolumen, Medikament, Dosierung, Dauer der Medikamentenverabreichung und die totale Perfusionsdauer. Ziel der ASPSM ist es, einen gemeinsamen Konsens zum HIPEC-Verfahren zu erlangen [10].

Die CRS+HIPEC ist nicht nur für das operative Team fordernd, sondern auch für die Patient\*innen. Durch die Operation können sich respiratorische, metabolische und hämodynamische Entgleisungen ergeben. Diese können bereits intraoperativ oder postoperativ auftreten. Durch strenges Monitoring sollen Komplikationen frühzeitig entdeckt werden [11]. Das wird aufgrund des Fehlens des Schmerzreizes nach Peritonektomie erschwert. Schmerz ist das wichtigste klinische Zeichen einer postoperativen Komplikation bei chirurgischen Eingriffen.

**CRS+HIPEC als kurative Behandlung**

**multiprofessioneller Ansatz notwendig**

**multiviszeraler, aufwendiger Eingriff**

**lange Liegedauer der Pts.**

**nach der CRS: Tumorfreiheit nach CCR-Score festgelegt**

**CCR-0/1: bessere Überlebensrate**

**HIPEC nach CRS: Kanülen in Bauchhöhle mit Trägerlösung**

**Zirkulation mit Chemotherapeutikum 30 bis 90 Min.**

**Cisplatin, Oxaliplatin, Mitomycin C**

**Ziel nach ASPSM: Konsens zu HIPEC-Verfahren**

**CRS+HIPEC auch für Pts. fordernd**

**strenges Monitoring soll Komplikationen frühzeitig entdecken, Schmerzreiz fehlt**

Nach einer Peritonektomie sind die Patient\*innen meist müde und zeigen als einzigen Hinweis auf eine Komplikation lediglich erhöhte Entzündungsparameter [9]. Die postoperative Phase nach CRS+HIPEC ist für die Patient\*innen sehr belastend, zum einen aufgrund ihrer Erkrankung, zum anderen aufgrund der Folgen der Operation. Im weiteren Verlauf treten am häufigsten Schmerzen, Störungen der Verdauung, Kurzatmigkeit und Schlaflosigkeit auf. Es kann auch zu Depressionen und Schwierigkeiten im Alltag, aufgrund des stark herabgesetzten körperlichen Wohlbefindens kommen [12].

**erhöhte Entzündungsparameter als einziger Hinweis**

**postoperative Phase sehr belastend**

**auch Depressionen möglich**

### 1.3 Therapeutisches Ziel

Patient\*innen mit Peritonealkarzinose des kolorektalen Karzinoms haben ab der Diagnose durchschnittlich noch vier bis sieben Monate Lebenszeit, wenn auf eine Behandlung verzichtet wird. Mit einer systemischen Chemotherapie kann diese Zeit auf 12 bis 23 Monate erhöht werden [6]. Patient\*innen mit Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms bleiben durchschnittlich vier bis acht Monate Lebenszeit ab Diagnosestellung und sie haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von drei bis sechs Prozent [13]. Patientinnen mit Ovarialkarzinom haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 25-30% [14].

**ohne Behandlung:  
4-7 M. bzw. 4-8 M.  
Lebenszeit**

**mit syst. CT: 12-23 M.**

**Ovarialkarzinom:  
5Y-SR von 25-30%**

**CRS+HIPEC:  
Zytostatikum lokal  
angewandt**

**kurativer Therapieansatz**

**OS, DFS und  
Lebenserwartung  
sollen erhöht werden**

Bei alleiniger Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie werden makroskopisch sichtbare Tumorherde entfernt, mikroskopisch sichtbare Gewebsveränderungen verbleiben und können zu erneuter Erkrankung führen. Die systemische Chemotherapie wird aufgrund der schlechten Blutversorgung des Peritoneums nur unzureichend dorthin transportiert. Die CRS+HIPEC ist ein kurativer Therapieansatz, bei dem das Zytostatikum lokal angewendet wird [15]. Dadurch soll sowohl die allgemeine Überlebensrate als auch die krankheitsfreie Überlebensrate bei sekundärer Peritonealkarzinose von kolorektal-, Magen- und Ovarialkarzinom erhöht werden. [5]. Zudem soll die Lebensqualität der Patient\*innen verbessert werden.

## 2 Assessment 2014

Im Jahr 2014 wurde der systematische Review „Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose“ vom Ludwig-Boltzmann-Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) erarbeitet. Dieser untersuchte die Wirksamkeit und die Sicherheit der Intervention zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie zur Behandlung von Patient\*innen mit Peritonealkarzinose bei Kolon-, Magen- und Ovarialkarzinom.

Untersucht wurden acht systematische Reviews und zwei randomisiert-kontrollierte Studien. Aus der Analyse der Ergebnisse geht hervor, dass die Intervention CRS+HIPEC zu einem verlängerten medianen Überleben bei Peritonealkarzinose des Kolorektalkarzinoms und Magenkarzinoms führt. Das Ergebnis betreffend Sicherheit war eine gleichartige Mortalitäts- und Morbiditätsrate wie bei der alleinigen CRS. Für Peritonealmetastasen des Ovarialkarzinoms konnte keine ausreichende Evidenz festgestellt werden. Aufgrund der geringen Studienpopulation und den Limitationen der Studien wurde eine Evaluation zu einem späteren Zeitpunkt empfohlen [16].

Die Aufnahme der Intervention „zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie“ in den Leistungskatalog wurde zum damaligen Zeitpunkt nicht empfohlen [16]

Seit Durchführung des Assessments im Jahr 2014 wurden zahlreiche Studien, darunter randomisiert-kontrollierte Studien, veröffentlicht. Mit den neuen Erkenntnissen soll eine Aktualisierung des Decision Support Documents erfolgen.

**2014: 1.SR  
von LBI-HTA zu  
CRS+HIPEC**

**Wirksamkeit und  
Sicherheit**

**8 SRs, 2 RCTs**

**Einzelne Vorteile  
gegenüber Vergleichs-  
intervention, jedoch**

**geringe Studien-  
population, geringe  
Aussagekraft**

**2014: Aufnahme in  
Leistungskatalog  
nicht empfohlen**

**seit 2014 zahlreiche  
Studien veröffentlicht,  
neue Erkenntnisse**



### 3 Methode

In diesem Kapitel wird die angewandte Methodik beschrieben. Zu Beginn wird die Forschungsfrage nach dem PICO-Schema erläutert. Dabei stehen die Buchstaben P für Patient, I für Intervention, C für Control und O für Outcome. Dieses Format dient dazu klinische Fragen so zu stellen, dass sie möglichst gut mit „Ja“ oder „Nein“ zu beantworten sind [17]. Im Anschluss erfolgt die Beschreibung der Literaturrecherche sowie der Literatúrauswahl.

**Forschungsfrage nach PICO-Schema**

**Literaturrecherche und -auswahl**

#### 3.1 Forschungsfrage nach PICO

Folgende Forschungsfrage wird bearbeitet:

„Ist bei erwachsenen Patient\*innen mit sekundärer Peritonealkarzinose a) des Kolorektalkarzinoms, b) des Magenkarzinoms und c) des Ovarialkarzinoms die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie im Vergleich zur Standardtherapie wirksamer und sicherer im Hinblick auf das Gesamtüberleben, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität?“ Die konkreten Einschlusskriterien sind in Tabelle 3-1 dargestellt.

**Forschungsfrage:**

**CRS+HIPEC vs. Standardtherapie**

**OS, Mortalität, Morbidität, QoL**

#### 3.2 Einschlusskriterien

*Tabelle 3-1: Einschlusskriterien nach PICO*

<b>Population</b>	erwachsene Patient*innen über 18 Jahre mit sekundärer Peritonealkarzinose des <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Kolorektalkarzinoms</li> <li>■ Magenkarzinoms</li> <li>■ Ovarialkarzinoms</li> </ul>
<b>Intervention</b>	Zytoreduktive Chirurgie (CRS)+ hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Systemische Chemotherapie</li> <li>■ CRS+systemische Chemotherapie</li> <li>■ CRS</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	
<b>Efficacy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Gesamtüberleben (CRITICAL)</li> <li>■ Krankheitsfreie Überlebensrate (CRITICAL)</li> <li>■ 1-Jahres, 3-Jahres, 5-Jahres-Überlebensrate (IMPORTANT)</li> </ul>
<b>Safety</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Intraoperative Mortalität (CRITICAL)</li> <li>■ Postoperative Mortalität (CRITICAL)</li> <li>■ Perioperative Morbidität (CRITICAL)</li> <li>■ Lebensqualität (IMPORTANT)</li> </ul>

In Bezug auf die Wirksamkeit werden die Outcomes Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben als entscheidend (CRITICAL) und die verschiedenen Jahres-Überlebensraten als wichtig (IMPORTANT) eingestuft.

Entscheidende Outcomes, welche die Sicherheit betreffen, sind die intraoperative und postoperative Mortalität sowie die perioperative Morbidität. Die Lebensqualität wird als wichtig eingestuft.

**entscheidende und wichtige Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit definiert**

### 3.3 Literaturrecherche

Zwischen 28.02.2022 und 01.03.2022 wurde eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken Medline via Ovid, Embase und der Cochrane Library durchgeführt. Diese Recherche wurde von einem Informations-Spezialisten auf Basis bereits vorhandener Suchstrategien des Decision Support Documents aus dem Jahr 2014 durchgeführt. Eingeschlossen werden randomisiert-kontrollierte Studien und klinische Studien in englischer oder deutscher Sprache, welche im Zeitraum vom Jahr 2013 bis 2022 veröffentlicht wurden. Die Suche ergab 1.124 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten werden 843 bibliografische Zitate in das Titel- und Abstract-Screening eingeschlossen. Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie befindet sich im Anhang (Kapitel 10.1).

**systematische Literaturrecherche in Medline, Embase, Cochrane Library**

**RCTs und klinische Studien aus 2013-2022**

**1124 Treffer**

Zusätzlich wurde am 10.03.2022 eine Suche in dem Studienregister Clinical Trial durchgeführt. Dabei konnte eine Studie für die Volltext-Analyse gesichert werden. Eine Handsuche der Referenzen der gesichteten Studien ergab eine weitere Studie, die in die Volltext-Analyse aufgenommen wird. Schließlich ergeben sich 845 Artikel für das Titel- und Abstractscreening.

**zusätzliche Suche in Studienregister**

**gesamt: 845 Artikel für Screening**

### 3.4 Literaturauswahl

Der Prozess der Literaturauswahl wird in Abbildung 3-1 dargestellt. Ausgeschlossen werden Studien, die die primäre Peritonealkarzinose, sowie sekundäre Peritonealkarzinose von Dünndarm oder Appendix behandeln. Die Behandlung von Personen unter 18 Jahren gilt ebenfalls als Ausschlusskriterium. Ausgeschlossen werden außerdem Studien, die die Interventionen „pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“ (PIPAC) und „early postoperative intraperitoneal chemotherapy“ (EPIC) untersuchen. Dabei wird das Zytostatikum als Aerosol in die Bauchhöhle (PIPAC) bzw. das Zytostatikum postoperativ mittels Kanülen in die Bauchhöhle eingebracht (EPIC). Studien mit dem Ziel der Dosisbestimmung der verwendeten Chemotherapeutika werden ebenso nicht in die Ergebnisdarstellung miteinbezogen.

**Appendix und Dünndarm ausgeschlossen**

**PIPAC und EPIC ausgeschlossen**

**Studien zu Dosisbestimmungen nicht inkludiert**

Nach Screening des Titels/Abstracts werden 818 Artikel ausgeschlossen. 27 Studien werden für die Volltext-Sichtung herangezogen. Dabei werden 15 Studien aufgrund falschen Studiendesigns verworfen, vier Studien untersuchen eine falsche Intervention, eine Studie betrachtet eine falsche Population und eine Studie verfolgt ein anderes Ziel, was zu einem anderen Outcome führt.

**27 Studien für Volltext-sichtung ausgewählt**

**21 Studien ausgeschlossen**

Nach Ausschluss dieser 21 Studien können sechs Studien in die qualitative Synthese aufgenommen werden. Dabei handelt es sich ausschließlich um randomisiert-kontrollierte Phase 3 Studien. Eine detaillierte Darstellung der ausgeschlossenen Studien in der Volltext-Analyse befindet sich im Anhang (Kapitel 10.2).

**6 RCTs in Phase 3 für qualitative Analyse**  
**Details im Anhang**

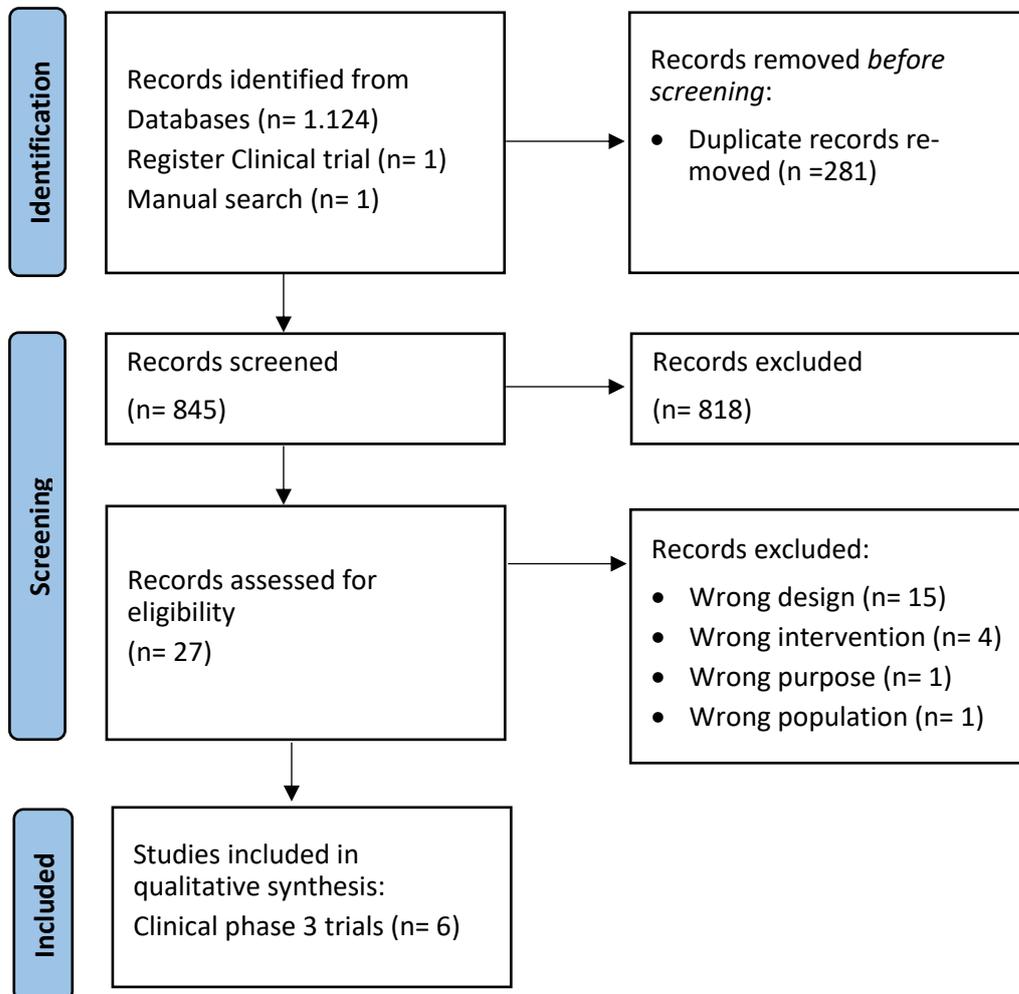


Abbildung 3-1: Literatursuche PRISMA Flow Chart



## 4 Beurteilung der Qualität

Zur Beurteilung der Qualität der verwendeten Studien wurde das „Cochrane Risk of Bias 2“-Tool verwendet [18]. Dieses Assessment Instrument unterteilt die Bewertung der Studien in fünf Domänen, welche unterschiedliche Bias behandeln. Das Instrument ist Outcome-bezogen. In der folgenden Bewertung werden alle entscheidenden Outcomes behandelt.

Neben dem Gesamtüberleben (overall survival), welches als entscheidend (critical) eingestuft wird, ist das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival), beziehungsweise das progressionsfreie Überleben (progressions-free survival) sowie die intra- und postoperative Mortalität besonders bedeutsam (critical). Da sich das Risk of Bias Assessment bezüglich der fünf Domänen (Randomisierungsprozess, Abweichung von intendierter Intervention, ...) zwischen diesen mortalitätsbezogenen Outcomes nicht unterscheidet, wird die Bewertung nur anhand des Gesamtüberlebens durchgeführt. Die perioperative Morbidität (perioperative morbidity) wird ebenfalls als entscheidend (critical) eingestuft. Bei diesem Outcome kommt es zu Abweichungen der Bias-Beurteilung. Deshalb wird für dieses Outcome ein eigenes Risk of Bias Assessment durchgeführt, auf welches in Abbildung 4-1 Bezug genommen wird.

Auf eine detaillierte Beschreibung der Studienqualität für das Outcome Lebensqualität (quality of life) wird in dieser Arbeit verzichtet, da es sich hierbei um einen wichtigen, aber nicht entscheidenden Endpunkt handelt. Für die Beurteilung der Evidenz dieses Outcomes wird die Bewertung basierend auf dem Outcome perioperative Morbidität herangezogen, da es hier ebenfalls zu den oben genannten Abweichungen kommt.

Die interne Validität der für das Outcome Gesamtüberleben verwendeten Studien wird als mäßig eingestuft. Die Hälfte der Studien liefern mäßiges, eine Studie geringes und zwei Studien hohes Biasrisiko. Das mäßige Biasrisiko ergibt sich aus einer bis zwei von fünf Domänen, während sich das hohe Biasrisiko in jeweils drei Domänen zeigt und diese Studien auch in den übrigen Domänen Mängel aufweisen. Eine detaillierte Tabelle zu der Bewertung der einzelnen Studien befindet sich im Anhang (Kapitel 10.3). Nachstehende Grafik (Abbildung 4-1) zeigt das Biasrisiko der fünf Domänen sowie das insgesamte Biasrisiko.

**Qualitätsbeurteilung:  
Cochrane RoB 2**

**fünf Domänen**

**entscheidende  
Endpunkte:  
OS, DFS, PFS,  
Mortalität**

**RoB-Bewertung  
anhand von OS**

**eigene RoB-Bewertung  
für perioperative  
Morbidität**

**QoL-Beurteilung  
anhand perioperativer  
Morbidität**

**mäßige interne  
Validität für OS**

**mäßiger RoB in  
Hälfte der Studien**

**detaillierte Tabelle zur  
Bewertung im Anhang**

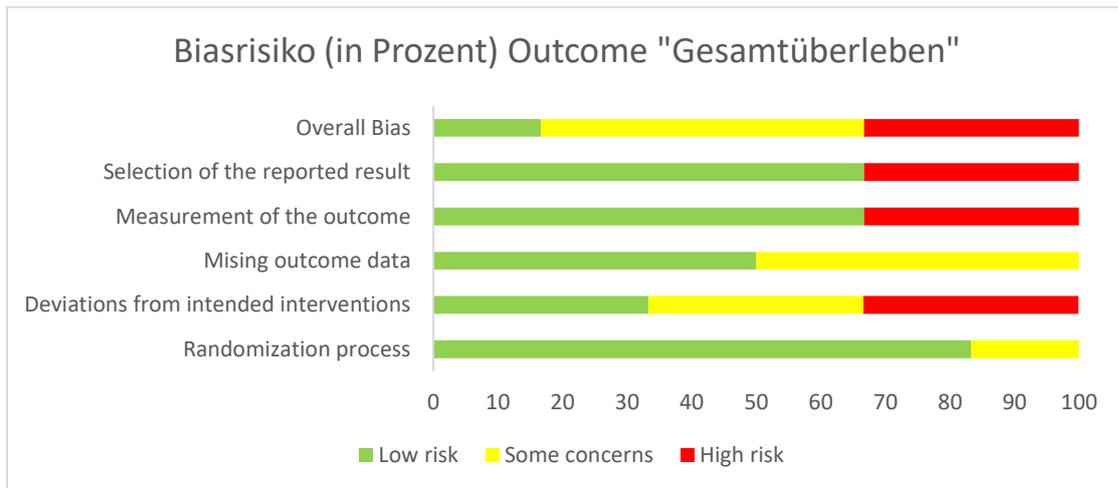


Abbildung 4-1: Beurteilung der Qualität; Risk of Bias „Gesamtüberleben“

Folgend wird das Risk of Bias nach Domänen beschrieben. Die erste Domäne betrifft den Prozess der Randomisierung. Diese prüft, ob ein Selektionsbias vorliegt. In fünf der sechs verwendeten Studien wurde das Risiko für Selektionsbias als gering eingestuft. Es wurde mit Minimisation oder computergestützten Algorithmen gearbeitet. Eine Studie wurde mit mäßigem Biasrisiko eingestuft, weil weder detaillierte Angaben zum Randomisierungsprozess noch zur verdeckten Zuteilung gemacht wurden. Allerdings wurde die Randomisierung von einem unabhängigen Statistik-Center durchgeführt. Die Baseline Charakteristika der Patient\*innen unterscheiden sich in keiner der verwendeten Studien wesentlich.

Die zweite Domäne, Abweichungen von der intendierten Intervention, behandelt das Risiko für Performance Bias. Dieses wird in zwei Studien als gering, in zwei Studien als hoch, sowie in zwei Studien als mäßig eingestuft. Drei Studien sind vom Design open-label, bei zwei sind die Patient\*innen verblindet und eine Studie macht keine Angabe zur Verblindung. Eine Verblindung der BehandlerInnen ist nicht möglich. Die Auswirkungen der fehlenden Verblindung wird als gering eingeschätzt und lässt sich bei operativen Interventionen nicht vermeiden. Eine Studie führte intraoperativ einen Ausschluss von randomisierten Patient\*innen durch, wenn diese aufgrund der Stadienbestimmung der Krebserkrankung als ungeeignet betrachtet wurden. Diese Patient\*innen wurden von der intention-to-treat Analyse ausgeschlossen. Hier besteht die Gefahr, Patient\*innen auszuschließen, die sich negativ auf die Studienergebnisse auswirken könnten. Dieses Vorgehen beschreibt eine Abweichung des vorab festgelegten Vorgehens, das zu einer Ergebnisverzerrung führen könnte. Das Aufdecken einer Unresezierbarkeit während der Operation kommt in den anderen verwendeten Studien ebenfalls vor, allerdings werden diese als Protokoll-Verletzung beschrieben und trotzdem in der intention-to-treat Analyse beibehalten.

In der Domäne, Risiko für fehlende Outcome Daten, ergibt sich eine gleichmäßige Verteilung von geringem bis mäßigem Biasrisiko. Die Mehrheit der Studien liefert Daten zum loss to follow-up, welches gering ausfällt und sich gleichmäßig zwischen Interventions- und Kontrollgruppe verteilt. Zwei Studien machen keine Angaben dazu.

**Randomisierung:**  
5 von 6 Studien mit geringem Selektionsbias

**Baseline ohne wesentliche Unterschiede**

**je 2 Studien mit geringem, mäßigem, hohem Performance-Bias**

**3 open-label Studien: bei 2 Studien Pts. verblindet**

**Pts. je nach Stadium in 1 Studie ausgeschlossen**

**Auswirkung auf Studienergebnisse möglich**

**geringes loss to follow-up**

In zwei Studien wird die geplante Fallzahl nicht erreicht, was sich besonders in einer Studie stark auf die Ergebnisse auswirkt. Hier ist die Fallzahl so gering, dass keine statistischen Analysen möglich sind. Eine Studie liefert nur eine lückenhafte Ergebnisdarstellung, da hier bedeutsame Outcome-Parameter nicht ausreichend beschrieben werden. Der Zeitpunkt der Randomisierung erscheint in Bezug auf fehlende Outcome Daten entscheidend. Während die Mehrheit der Studien eine präoperative Zuordnung zu den Behandlungsgruppen durchführen, wird diese von einer Studie erst intraoperativ, nach Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie, vorgenommen. Dadurch wird verhindert, dass bereits randomisierte Patient\*innen in die intention-to-treat Analyse aufgenommen werden, welche die Intervention nicht erhielten.

Die Messung des Outcomes wird überwiegend als angemessen betrachtet. In zwei Studien besteht hohes Biasrisiko aufgrund unpassender Messungen. In einer Studie wird das Überleben von nur 17 Patient\*innen (9 in der Interventionsgruppe, 8 in der Kontrollgruppe) verglichen und in der anderen wird ausschließlich das Überleben in Monaten gegenübergestellt ohne statistischer Analysen mittels Hazard Ratio, log-rank-test und Konfidenzintervallen.

Das Risiko eines Bias in der Berichterstattung wird in der Mehrheit der Studien als gering eingestuft. Zwei Studien weisen allerdings ein hohes Risiko für eine Selektion der berichteten Ergebnisse auf. Grund hierfür sind nicht vorab definierte Subgruppen-Analysen, wobei nur signifikante Ergebnisse präsentiert werden. In einer Studie kann der zuvor definierte Analyseplan nicht umgesetzt werden. Folglich werden nur geringfügig Ergebnisse zur Verfügung gestellt.

Im Anhang (Kapitel 10.3) befindet sich die Risk of Bias Tabelle, bei welcher die Bewertung der einzelnen Studien nach den gegebenen Kategorien ersichtlich ist.

Wie bereits oben erwähnt kommt es bei der Einschätzung des Biasrisikos des Outcomes „perioperative Morbidität“ zu Abweichungen. Diese betreffen die Kategorie der Outcome-Messung. Da eine Verblindung der Outcome-Assessoren bei den mortalitätsbezogenen Outcomes keine Rolle spielt, bei der perioperativen Morbidität hingegen schon, unterscheidet sich die Beurteilung der Qualität der verwendeten Studien in dieser Kategorie. Grund hierfür ist, dass bei den mortalitätsbezogenen Outcomes keine Manipulation beziehungsweise Fehlinterpretation durch die Outcome-Assessoren möglich ist, bei der perioperativen Morbidität jedoch schon. Keine der verwendeten Studien gibt eine Verblindung der Outcome-Assessoren an, obwohl diese möglich und für dieses Outcome auch notwendig gewesen wäre.

Daraus ergibt sich eine mäßige interne Validität der verwendeten Studien. Vier der fünf Studien weisen mäßiges, eine Studie hohes Gesamtbiasrisiko auf. Nachstehende Grafik zeigt das Biasrisiko der fünf Domänen sowie das insgesamt Biasrisiko der verwendeten Studien (Abbildung 4-2).

**2 Studien erreichen geplante Fallzahl nicht**

**keine statistischen Analysen bei 1 Studie möglich**

**Zeitpunkt der Randomisierung entscheidend**

**2 Studien mit hohem RoB wegen unpassender Messungen**

**2 Studien mit hohem Risiko für selektive Ergebnisdarstellung**

**Subgruppenanalysen nicht vorab definiert**

**Einzelbewertungen im Anhang**

**abweichende RoB-Einschätzung bei perioperativer Morbidität**

**notwendige Verblindung der Outcome-Assessoren in keiner Studie angegeben**

**mäßige interne Validität, mäßiger bis hoher Gesamt-RoB**

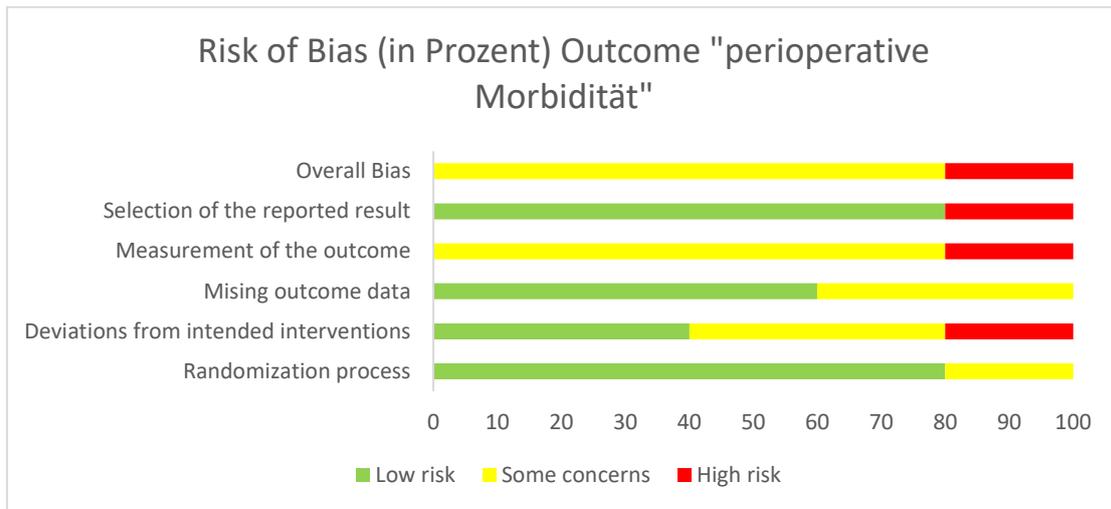


Abbildung 4-2: Beurteilung der Qualität; Risk of Bias „perioperative Morbidität“

Im Anhang (Kapitel 10.3) befindet sich die Risk of Bias Tabelle, in welcher die Bewertung der einzelnen Studien nach den gegebenen Kategorien für dieses Outcome ersichtlich ist.

**RoB-Tabelle im Anhang**

## 5 Ergebnisse

Die Ergebnisse sind nach den Indikationen Kolorektalkarzinom, Magenkarzinom und Ovarialkarzinom unterteilt. Die extrahierten Daten werden in Tabellen dargestellt, wobei für die Indikationen Kolorektal- und Magenkarzinom jeweils eine Studie und für das Ovarialkarzinom vier Studien verfügbar sind. Die Beschreibung der Wirksamkeit erfolgt für jede Indikation einzeln. Dabei wird auf die Endpunkte insgesamtes Überleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben und unterschiedliche Jahres-Überlebensraten eingegangen. Für die Darstellung der Sicherheit des operativen Verfahrens werden alle Studien (alle Indikationen) zusammengefasst. Hier wird neben der Mortalität und der Morbidität auch auf den Endpunkt Lebensqualität eingegangen. Diese Zusammenfassung aller drei Indikationen wird gemacht, weil sich die Durchführung des Verfahrens nicht nach Indikationen unterscheidet. Dadurch ergeben sich keine Unterschiede bei der Analyse der Sicherheit.

### Ergebnisse nach Indikationen unterteilt

**Kolorektal-/ Magenkarzinom: je 1 Studie**  
**Ovarialkarzinom: 4 Studien**

**Wirksamkeit: OS, DFS, PFS, Jahresüberlebensraten**

**Sicherheit: Mortalität, Morbidität, QoL**

### 5.1 Ergebnisse zur Wirksamkeit

#### 5.1.1 Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Kolorektalkarzinom

Zur Erhebung der Wirksamkeit des Verfahrens CRS+HIPEC bei kolorektalen Karzinom konnten Daten einer klinischen Studie verwendet werden [19] (Tabelle 5-1). Dabei handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte, open-label Phase 3 Studie mit 265 Studienteilnehmer\*innen. 133 Patient\*innen wurden in die Interventionsgruppe aufgenommen und 132 in die Kontrollgruppe. Patient\*innen der Interventionsgruppe erhielten systemische Chemotherapie, zytoreduktive Chirurgie und das HIPEC-Verfahren. In der Kontrollgruppe wurde die systemische Chemotherapie lediglich ergänzt durch die zytoreduktive Chirurgie. Die Ausgangs-Charakteristika waren in den beiden Gruppen gleichmäßig verteilt. Das durchschnittliche Alter lag in der Interventionsgruppe bei 60 Jahren (53-64) und in der Kontrollgruppe bei 61 Jahren (52-66).

In der Interventionsgruppe hatten 80% der Teilnehmer\*innen einen WHO Performance Status von 0 (keine Einschränkungen im Alltag) und 20% wiesen einen Status von 1 (körperlich anstrengende Tätigkeiten nicht möglich, ansonsten keine Einschränkungen) auf. In der Kontrollgruppe war die Verteilung mit 77% Status 0 und 23% Status 1 ähnlich.

Der CC-Score hat bei 89% der Interventionsgruppe den Wert 0 (bestmögliches Ergebnis; keine makroskopisch sichtbaren Tumorreste) und bei 11% den Wert 1 (Tumorreste < 2.5 mm). 92% der Kontrollgruppe weisen einen CC-0 auf und 8% einen CC-1. Das HIPEC-Verfahren wurde sowohl in offener als auch in geschlossener Technik durchgeführt. Verwendet wurde das Chemotherapeutikum Oxaliplatin und die Anwendungsdauer betrug 30 Minuten.

Die gesamte Überlebenszeit (overall survival) in Monaten war annähernd gleich in den beiden Gruppen und betrug in der Interventionsgruppe 41.7 Monate und in der Kontrollgruppe 41.2 Monate (HR 1.00, p = 0.99).

**1 RCT: open-label, Phase 3, 265 Pts.**

**IG: systemische CT+ CRS +HIPEC**

**KG: systemische CT+CRS**

**Ø-Alter: 60/61 J.**

**IG: 80% WHO PS 0, 20% WHO PS 1**  
**KG: 77% WHO PS 0, 23% WHO PS 1**

**IG: 89% mit CC 0**  
**11% mit CC 1**  
**KG: 92% mit CC 0**  
**8% mit CC 1**

**30-Min. Oxaliplatin-Anwendung**

**OS:**  
**IG: 41,7 M.**  
**KG: 41,2 M.**

Das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival) betrug in der Interventionsgruppe 13.1 Monate und 11.1 Monate in der Kontrollgruppe (HR 0.91 95%CI 0.71-1.15). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p = 0.43). Die Rate nach einem Jahr krankheitsfrei zu sein, lag in der Interventionsgruppe bei 59% (95% CI 50.0-66.9) und in der Kontrollgruppe bei 46.1% (95% CI 37.3-54.5), nach fünf Jahren bei 14.8% (95% CI 9.3-21.6) in der Interventionsgruppe und bei 13.1% (95% CI 7.8-19.8) in der Kontrollgruppe.

Die 1-Jahres-Überlebensrate machte in der Interventionsgruppe 86.9% (95% CI 79.7-91.6) und in der Kontrollgruppe 88.3% (95% CI 81.4-92.8) aus. Nach fünf Jahren lag die Rate bei 39.4% (95% CI 30.6-48.1) in der Interventionsgruppe und bei 36.7% (95% CI 28.1-45.4) in der Kontrollgruppe.

**DFS-Unterschied  
stat. nicht signifikant**

**krankheitsfrei nach  
1 bzw. 5 Jahren:  
IG: 59%/ 14,8%  
KG: 46,1%/ 13,1%**

**1Y-SR:  
IG: 86,9% KG: 88,3%  
5Y-SR:  
IG: 39,4% KG: 36,7%**

Tabelle 5-1: Datenextraktion Peritonealkarzinose des Kolorektalkarzinoms

Author, year	Quenet, 2021 [19]
country	France
sponsor	Institute National de Cancer
study identifier	NCT00769405
Intervention	systemic chemotherapy+CRS+HIPEC (closed or open techniques, intraperitoneal infusion of oxaliplatin in 2 L/m <sup>2</sup> of dextrose at 43 °C for 30min
Comparator	systemic chemotherapy+CRS
study design	randomised, open-label, phase 3 clinical trial
study population	
number of patients randomised	265 (I = 133, C = 132)
protocol deviation	I = 4 protocol violations (2 had second cancer, 2 had extraperitoneal metastasis), C = 3 protocol violations (2 had non-CRC, 1 had no cancer) 16 crossed to receive HIPEC
age of pts (years)	I = 60 (53-64) vs. C = 61 (52-66)
Inclusion criteria	age 18-70, histologically confirmed colorectal cancer, peritoneal metastasis, PCI of 25 or less, WHO performance status of 0 or 1, adequate hematological function, adequate liver function, life expectancy of at least 12 weeks, any previous treatment were allowed, no washout period was mandatory
Exclusion criteria	extraperitoneal metastasis, non-CRC, previous HIPEC treatment, grade 3 or worse peripheral neuropathy
primary tumor (%)	CRC (100%)
performance status (%)	I = 0 (80%), 1 (20%), C = 0 (77%), 1 (23%)
differentiation grade (%)	N/A
CCS/residual disease	I = CC-0 89%, CC-1 11%, C = CC-0 92%, CC-1 8%
Follow-up (months)	mean 63.8 (IQR 53.0-77.1)
Loss to follow-up	N/A
outcome efficacy	
median overall survival (months)	I = 41.7 (95% CI 36.2-53.8), C = 41.2 (95% CI 35.0-49.7) HR 1.00 (95.37% CI 0.63-1.58) p = 0.99
median disease-free survival (months)	I = 13.1 (95% CI 12.1-15.7), C = 11.1 (95% CI 9.0-12.7) HR 0.91 (95% CI 0.71-1.15) p = 0.43 rate at 1 year I = 59.0% (95% CI 50.0-66.9), C = 46.1% (95% CI 37.3-54.5) rate at 5 years I = 14.8% (95% CI 9.3-21.6), C = 13.1% (95% CI 7.8-19.8)
median progressions-free survival (months)	N/A
1-year survival (%)	I = 86.9% (95% CI 79.7-91.6), C = 88.3% (95% CI 81.4-92.8)
3-year survival (%)	N/A
5-year survival (%)	I = 39.4% (95% CI 30.6-48.1), C = 36.7% (95% CI 28.1-45.4)
outcome safety	
intraoperative mortality (%)	I = 0, C = 0

Author, year	Quenet, 2021 [19]
major perioperative morbidity (grade III/IV) (%)	at 30 days I = 56 (42%), C = 42 (32%) p 0.083 day 31-60 I = 34 (26%), C = 20 (15%) p 0.035
reoperation rate (%)	N/A
postoperative mortality	by 30 days I = 2, C = 2 by 60 days I = 2, C = 1 (I=3.01%, C=2.27%)
quality of life	N/A

*CRC: colorectal cancer; C=control group, I=intervention group, HR: hazard ratio, N/A: not available*

*ECOG/GOG/WHO performance status [20]: 0 fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction, 1 restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2 ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours, 3 capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours, 4 completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair, 5 dead*

*PCI: peritoneal cancer index [21]: Estimation of extent of peritoneal carcinoma, scoring (0-3) of peritoneal tumor size in 13 regions of the abdomen, score (0-39) gives the Peritoneal Cancer Index; the higher the score, the worse the prognosis.*

*Adequate hematological function: PNN  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , platelets  $\geq 100 \times 10^9/L$*

*Adequate liver function: total bilirubin  $\leq 1.5 \times$  the upper limit of normal, AST (SGOT) and ALAT (SGPT)  $\leq 3 \times$  the upper limit of normal, alkaline phosphatases  $\leq 3 \times$  the upper limit of normal*

*Peripheral neuropathy: grade 3 or worse (per the National Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events CTCAE, version 3.0)*

*CCS: completeness of cytoreduction [4]: CC-0 no visible peritoneal carcinomatosis after CRS, CC-1 nodules persisting  $< 2.5$  mm after CRS, CC-2 nodules persisting between 2.5 mm and 2.5 cm, CC-3 nodules persisting  $> 2.5$  cm*

*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [22]: grade 1 mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated; grade 2 moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL (activity of daily living); grade 3 severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting selfcare ADL; grade 4 life-threatening consequences; urgent intervention indicated; grade 5 Death related to AE*

## 5.1.2 Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Magenkarzinom

Zur Darstellung der Ergebnisse des CRS+HIPEC-Verfahrens bei Magenkarzinom konnte eine klinische Studie herangezogen werden [23] (Tabelle 5-2). Dabei handelt es sich um eine randomisiert-kontrollierte, open-label Phase 3 Studie mit insgesamt 17 Patient\*innen. Neun Patient\*innen wurden der Interventionsgruppe und acht Patient\*innen der Kontrollgruppe zugeordnet. Die Intervention bestand aus systemischer Chemotherapie, chirurgischer Zytoreduktion und dem HIPEC-Verfahren. Die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich systemische Chemotherapie. Nach Zytoreduktion erreichten sieben Patient\*innen einen CC-0 (bestmögliches Ergebnis; kein makroskopisch sichtbarer Tumorrest), eine Patient\*in einen CC-1 (Tumorreste < 2.5mm) und eine Patient\*in einen CC-2 (Tumorreste in der Größe zwischen 2.5mm und 2.5cm). In der Kontrollgruppe gibt es keine Daten zum CC-Score, weil keine Zytoreduktion durchgeführt wurde. Das durchschnittliche Alter betrug in der Interventionsgruppe 45 Jahre (31-45) und in der Kontrollgruppe 52 Jahre (39-68). Verwendet wurde das Chemotherapeutikum Oxaliplatin und die Anwendungsdauer betrug 30 Minuten.

Die insgesamt Überlebenszeit (overall survival) ist in der Interventionsgruppe mit 11.3 Monaten mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe mit 4.3 Monaten. Allerdings ist die Patientenzahl mit 17 sehr gering und lässt keine zuverlässigen Aussagen zu. Die Kontrollintervention besteht in dieser Studie ausschließlich aus systemischer Chemotherapie.

Vier Patient\*innen der Interventionsgruppe lebten länger als 12 Monate, zwei davon krankheitsfrei. In der Kontrollgruppe verstarben alle Patient\*innen in den ersten 12 Monaten. Eine Patient\*in der Interventionsgruppe war nach 3 Jahren noch am Leben. Aufgrund der geringen Zahl an Patient\*innen wurde auf statistische Auswertungen verzichtet.

### 1 RCT für CRS+HIPEC bei Magenkarzinom

**Phase 3, open-label, 17 Pts.: Ø-Alter:45/52J.**

**IG: systemische CT +CRS+HIPEC**

**KG: systemische CT**

**30-Min. Oxaliplatin-Anwendung**

**doppelt so hohes OS: IG: 11,3 M. KG: 4,3 M.**

**wenig Pts.**

**Verzicht auf statistische Auswertungen**

Tabelle 5-2: Datenextraktion Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms

Author, year	Rudloff, 2014 [23]
country	USA
sponsor	National Cancer Institute
study identifier	NCT00941655
Intervention	systemic chemotherapy+CRS+HIPEC (intraperitoneal infusion of oxaliplatin in 5% dextrose at 41 °C for 30min)
Comparator	systemic therapy
study design	randomised, open-label, phase 3 clinical trial
<b>study population</b>	
number of patients randomised	17 (I = 9, C = 8)
protocol deviation	Calculated sample size not reached
age of pts (years)	I = 45 (31-45), C = 52 (39-68)
Inclusion criteria	age greater than or equal to 18, histologically or cytologically confirmed adenocarcinoma of the stomach, peritoneal metastasis, ECOG less than or equal to 2, life expectancy at least 3 months, adequate hematological function, adequate chemistry
Exclusion criteria	disease sites other than either peritoneum, lung or liver, brain metastasis, evidence of extensive para-aortic/retro-pancreatic lymph node metastases, significant ascites ECOG status greater than 2, inability to tolerate any of chemotherapeutic agents, bone marrow suppression, systemic infections
primary tumor (%)	gastric cancer (100%)
performance status (%)	N/A
differentiation grade (n)	I = moderate (1), poorly (8), C = moderate (2), poorly (6)
CCS/residual disease	CC-0 (7), CC-1 (1), CC-2 (1)

<b>Author, year</b>	<b>Rudloff, 2014 [23]</b>
<b>Follow-up (months)</b>	36
<b>Loss to follow-up</b>	N/A
<b>outcome efficacy</b>	
<b>median overall survival (months)</b>	I = 11.3, C = 4.3
<b>median disease-free survival</b>	rate at 1 year: I = (2), C = (0)
<b>median progressions-free survival (months)</b>	N/A
<b>1-year survival (n)</b>	I = n (4), C = (0)
<b>3-year survival (n)</b>	I = n (1), C = (0)
<b>5-year survival (%)</b>	N/A
<b>outcome safety</b>	
<b>intraoperative mortality (%)</b>	I = 0
<b>major perioperative morbidity (grade III/IV)</b>	in 8 patients
<b>reoperation rate (%)</b>	I = 44% (4)
<b>postoperative mortality</b>	I = 1 (11.11%) (49 days after surgery)
<b>quality of life</b>	N/A

C=control group, I=intervention group, N/A: not available

ECOG/GOG/WHO performance status [20]: 0 fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction, 1 restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2 ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours, 3 capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours, 4 completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair, 5 dead

Adequate hematological function: Absolute neutrophil count greater than  $1300/\text{mm}^3$  without the support of Filgrastim, Platelet count greater than  $75,000/\text{mm}^3$ , Hemoglobin greater than 8.0 g/dl

Adequate chemistry: Serum alanine aminotransferase (ALT)/aspartate aminotransferase (AST) less than or equal to 5 times the upper limit of normal. Except in the presence of obstructive liver metastases where ALT/AST may be up to 10 times the upper limit of normal. Serum creatinine less than or equal to 1.5 mg/dl unless the measured creatinine clearance is greater than  $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ . Total bilirubin less than or equal to 2 mg/dl, except in the presence of obstructive metastases. Prothrombin time (PT) within 2 seconds of the upper limit of normal (International Normalized Ratio (INR) less than or equal to 1.8)

CCS: completeness of cytoreduction [4]: CC-0 no visible peritoneal carcinomatosis after CRS, CC-1 nodules persisting < 2.5 mm after CRS, CC-2 nodules persisting between 2.5 mm and 2.5 cm, CC-3 nodules persisting > 2.5 cm

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [22]: grade 1 mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated; grade 2 moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL (activity of daily living); grade 3 severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting selfcare ADL; grade 4 life-threatening consequences; urgent intervention indicated; grade 5 Death related to AE

### 5.1.3 Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Ovarialkarzinom

Zur Darstellung der Wirksamkeit von CRS+HIPEC bei Ovarialkarzinom konnten vier klinische Studien herangezogen werden [24-27] (Tabelle 5-3). Dabei handelt es sich um randomisiert-kontrollierte, Phase 3 Studien, eine davon war als Multicenter-Studie angelegt. Insgesamt wurden 620 Patientinnen randomisiert. Davon wurden 309 in Interventionsgruppen und 311 in Kontrollgruppen aufgenommen. Die Intervention bestand aus systemischer Chemotherapie, Zytoreduktion und dem HIPEC-Verfahren, die Patientinnen der Kontrollgruppe wurden mit systemischer Chemotherapie und Zytoreduktion behandelt. Bei 197 Patientinnen wurde das HIPEC-Verfahren offen angewendet, bei 112 geschlossen. Bei 249 Patientinnen wurde Cisplatin, bei 34 Patientinnen wurde Cisplatin+Paclitaxel und bei 26 Patientinnen Doxorubicin+Paclitaxel als HIPEC-Chemotherapeutikum angewendet. Die Einschlusskriterien der Studienteilnehmerinnen unterscheiden sich nur geringfügig zwischen den vier Studien. Zwei Studien gaben das Alter unter 75 Jahren als Einschlusskriterium an, die anderen zwei von 18 Jahren bis 70 bzw. 76 Jahren. Das durchschnittliche Alter reichte in den Interventionsgruppen von 52 bis 63 Jahren, in den Kontrollgruppen von 53.3 bis 65.5 Jahren.

Für die Klassifizierung des Krankheitsstadiums wurde FIGO verwendet. Zwei Studien nahmen Patientinnen mit FIGO 3 und FIGO 4 auf [24, 27]. Eine Studie nahm Patientinnen mit FIGO 3c und FIGO 4 auf [25] und eine Studie gab als Differenzierungsgrad hochgradig serös an [26].

Die Patientinnen der Interventionsgruppen weisen zu 94.3-65.2% einen FIGO 3 auf. Dieser Wert liegt in den Kontrollgruppen aller verwendeten Studien mit 83.3-55.4% darunter. Dementsprechend ist der Anteil der FIGO 4-Patientinnen in den Kontrollgruppen höher, was für ein fortgeschrittenes Krankheitsgeschehen in den Kontrollgruppen sprechen könnte.

Zwei Studien führten nach Zytoreduktion eine Einteilung mittels CC-Score durch [24, 25]. Dabei konnte in den Interventionsgruppen ein CC-0 (komplette Resektion aller makroskopisch sichtbaren Metastasen) bei 94.3% bzw. 65% der Patient\*innen erreicht werden und in der Kontrollgruppe bei 88.9% bzw. 55% der Patientinnen. In zwei Studien wurde das „residual disease after surgery“ als Klassifizierung des Ergebnisses der Zytoreduktion verwendet [26, 27]. In den Interventionsgruppen wurde ein R-1 (kein makroskopisch sichtbarer Tumor) bei 69% bzw. 81.5% der Patientinnen erreicht. In den Kontrollgruppen konnte ein R-1 bei 67% bzw. bei 87% der Patientinnen erreicht werden. Die Follow-up Zeit betrug durchschnittlich 30 bis 69 Monate.

Alle Studien untersuchten das mediane Gesamtüberleben (overall survival). Dieses Outcome unterscheidet sich stark zwischen den Studien und reicht in den Interventionsgruppen von 26.7 Monaten bei Spiliotis et al. (2015) [25] bis 69.5 Monate bei Lim et al. (2022) [27]. In den Kontrollgruppen reichte das Gesamtüberleben von 13.4 Monaten bis 61.3 Monaten. Der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe reichte von 7 [24] bis 13.3 Monaten [25] zugunsten der Intervention. Allerdings weicht die Überlebenszeit der Kontrollgruppe in der Studie mit dem besten Ergebnis [25] sehr stark von den Kontrollgruppenüberlebenszeiten der anderen Studien ab. Sie liegt bei den übrigen Studien bei mindestens 33.9 Monaten, bei Spiliotis et al. (2015) lediglich bei 13.4 Monaten [25]. In drei der vier Studien ist der Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe statistisch signifikant.

#### **Wirksamkeit:**

**4 RCTs**

**Phase 3, 620 Pts.,  
Ø-Alter: 52-65,5 J.**

**IG: systemische CT  
+CRS+HIPEC**

**KG: systemische CT  
+CRS**

**Anwendung  
von Cisplatin,  
Cisplatin + Paclitaxel,  
Doxorubicin +  
Paclitaxel**

**Studien mit  
FIGO 3, 3c, 4 - Pts.**

**Anteil an FIGO 3 - Pts. in  
IG höher  
mehr FIGO 4 - Pts in KG**

**je 2 Studien mit  
Einteilung nach CC  
und R-Klassifizierung**

**CC-0:  
IG: 94,3/65%  
KG: 88,9/55%**

**R1: 67-87% in IG/KG**

**Ø-Follow-up: 30-69 M.**

**starke Unterschiede  
bei OS zwischen den  
Studien**

**statistisch  
signifikanter  
Unterschied  
zwischen IG u. KG  
in 3 von 4 Studien**

Spiliotis et al. (2015) gaben außerdem das gesamte Überleben in Monaten in den unterschiedlichen FIGO Stadien an [25]. Dabei zeigen sich bei FIGO 3 keine wesentlichen Abweichungen von den oben genannten Überlebenszeiten. Bei Patientinnen mit FIGO 4 liegt die Überlebenszeit mit 11.9 Monaten in der Kontrollgruppe unter der oben genannten Überlebenszeit von 13.4. Monaten. Die Überlebenszeit der Interventionsgruppe der Patientinnen mit FIGO 4 unterscheidet sich hingegen mit 26.4 Monaten nicht wesentlich von dem oben genannten Wert von 26.7 Monaten. Das würde bedeuten, der Effekt des HIPEC-Verfahrens wäre bei Patientinnen im FIGO 4 Stadium deutlicher. Allerdings gibt es keine Angaben, ob dieser Unterschied statistisch signifikant ist.

Das krankheitsfreie Überleben (disease-free survival) wurde von zwei Studien, insgesamt 316 Patientinnen, untersucht. Bei diesem Outcome wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Cascales Campos et al. (2021) zeigten einen Unterschied von sechs Monaten [24] und van Driel et al. (2018) einen Unterschied von knapp vier Monaten zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zugunsten der Intervention [26].

Die 3-Jahresrate zum krankheitsfreien Überleben ist mit 17% in der Interventionsgruppe um 9%-Punkte höher als in der in der Kontrollgruppe mit 8% [26]. Die 5-Jahresrate zum krankheitsfreien Überleben ist mit 31% in der Interventionsgruppe um 8%-Punkte höher als in der Kontrollgruppe mit 23% [24]. In beiden Studien ist der Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe statistisch signifikant.

Die 1-Jahres-Überlebensrate wurde von keiner der verwendeten Studien untersucht.

Die 3-Jahres-Überlebensrate lag in der Interventionsgruppe (62%) deutlich höher als in der Kontrollgruppe (48%) [26]. Allerdings werden keine Angaben zur statistischen Signifikanz gegeben.

Die 5-Jahres-Überlebensrate wurde von zwei Studien betrachtet [24, 27]. Die Ergebnisse fallen dabei sehr unterschiedlich aus. So ergibt sich bei Cascales Campos et al. (2021) ein Unterschied von 20%-Punkten [24] und bei Lim et al. (2022) ein Unterschied von 5.2%-Punkten zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe zugunsten der Intervention [27].

**Spiliotis 2015:  
OS in FIGO Stadien  
angegeben**

**Effekt von HIPEC in  
FIGO-4 deutlicher**

**keine Angabe zur  
statistischen  
Signifikanz**

**DFS in 2 Studien mit  
316 Pts. untersucht**

**DFS bei CRS+HIPEC:  
um 4-6 M. länger**

**höheres 3Y-/5Y-DFS  
statistisch  
signifikanter  
Unterschied**

**1Y-SR nicht ermittelt**

**3Y-SR deutlich höher**

**große Unterschiede  
zwischen den Studien  
bei 5Y-SR**

Tabelle 5-3. Datenextraktion Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms

Author, year	Cascales Campos, 2021 [24]	Spiliotis, 2015 [25]	van Driel, 2018 [26]	Lim, 2022 [27]
country	Spain	Greece	Netherlands	South Korea
sponsor	General Directorate of Pharmacy and Health Products (Spanish Ministry of Health)	N/A	Dutch Cancer Society	National Cancer Center of Korea
study identifier	NCT02328716	N/A	NCT00426257	NCT01091636
Intervention	systemic therapy+CRS+HIPEC (open technique, intraperitoneal infusion of cisplatin in 3L dialysis fluid at 42-43 °C, longer than 60min)	CRS+HIPEC+systemic chemotherapy (subsequent), intraperitoneal infusion of cisplatin and paclitaxel (platinum-sensitive n 34), doxorubicin and paclitaxel (platinum-resistant n 26) at 42.5°, 60 min, open technique n 40, closed technique n 20	systemic chemotherapy+CRS+HIPEC, (open technique, intraperitoneal infusion of cisplatin at 42°, 90 min)	systemic chemotherapy+CRS+HIPEC (closed technique, intraperitoneal infusion of cisplatin at 41.5°, 90 min)
Comparator	systemic therapy+CRS	systemic chemotherapy+CRS	systemic chemotherapy+CRS	systemic chemotherapy+CRS

Author, year	Cascales Campos, 2021 [24]	Spiliotis, 2015 [25]	van Driel, 2018 [26]	Lim, 2022 [27]
<b>study design</b>	randomised, phase 3 clinical trial	randomised, phase 3 clinical trial	multicenter, randomised, open label, phase 3 trial	randomised, single-blind clinical trial
<b>study population</b>				
<b>number of patients randomised</b>	71 (I = 35, C = 36)	120 (I = 60, C = 60)	245 (I = 123, C = 122)	184 (I = 92, C = 92)
<b>protocol deviation</b>	Calculated sample size not reached	N/A	N/A	N/A
<b>age of pts (years)</b>	I = 56 (29-75), C = 65.5 (40-75)	I = 58.3, C = 58.1	I = 61 (55-66), C = 63 (56-66)	I = 52 (46-59.5), C = 53.3 (47.5-61)
<b>Inclusion criteria</b>	age younger than 75, adequate performance status (ASA) 1-3, ECOG status 0-1, adequate systemic function	age 18-70, recurrent ovarian cancer, performance status (GOG) 1-2, no extraperitoneal disease	age 18-76, stage 3 ovarian, fallopian tube or peritoneal cancer, neoadjuvante chemotherapy, WHO performance status 0-2, normal blood counts, adequate renal function, ASA 1-2	age younger than 75, stage 3 or 4 ovarian, fallopian or peritoneal cancer, ECOG performance status 0-1, adequate hematologic, liver and renal function
<b>Exclusion criteria</b>	extra-peritoneal extension of disease, unresectability, intestinal obstruction, ASA 4, history of other malignant neoplasms.	performance status (GOG) 3-4, evidence of pleural disease, lung metastasis, more than 3 sites of bowel obstruction, evidence of bulking disease in retroperitoneal area or on mesentry	history of breast or other malignancies	unresectable extra-peritoneal metastasis, previous other malignant tumors, serious heart, kidney or pulmonary insufficiency
<b>primary tumor (%)</b>	I = ovary 85.7%, primary peritoneal 14.3% C = ovary 94.4%, primary peritoneal 5.6%	recurrent ovarian cancer 100%	N/A	ovarian cancer 100%
<b>performance status (%)</b>	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>differentiation grade (%)</b>	I = FIGO 3 94.3%, FIGO 4 5.7% C = FIGO 3 83.3%, FIGO 4 16.7%	I = FIGO 3c 68.3%, FIGO 4 31.7% C = FIGO 3c 58.3%, FIGO 4 41.7%	I = 92% high grade serous C = 87% high grade serous	I = FIGO 3 65.2%, FIGO 4 34.8% C = FIGO 3 55.4%, FIGO 4 44.6%
<b>CCS/residual disease</b>	I = CC-0 94.3%, CC-1 5.7% C = CC-0 88.9%, CC-1 11.1%	I = CC-0 65%, CC-1 20%, CC-2 15% C = CC-0 55%, CC-1 33.3%, CC-2 11.7%	Residual disease after surgery I = R-1 69%, R-2a 18%, R-2b 11% C = R-1 67%, R-2a 20%, R-2b 11%	Residual disease after surgery I = microsc. 81.5%, macrosc. 18.5% C = microsc. 87%, macrosc. 13%
<b>Follow-up (months)</b>	mean 32 (I = 37.9, C = 29.8)	N/A	mean 56.4	mean 69.4 (I = 69.4 (IQR 55.6-92.1), C = 70.8 (IQR 53.6-85.8))
<b>Loss to follow-up</b>	I = 0, C = 1 (after 19 months)	N/A	3 (I = 2, C = 1)	4 (I = 1, C = 3)
<b>outcome efficacy</b>				
<b>median overall survival (months)</b>	I = 52, C = 45 p 0.031	I = 26.7, C = 13.4 (p = 0.006) stage 3c I = 26.9, C = 14.2 stage 4 I = 26.4, C = 11.9	I = 45.7, C = 33.9 HR 0.67, 95% CI 0.48-0.94, p = 0.02	I = 69.5, C = 61.3 HR 0.87 (95% CI 0.58-1.32) p = 0.52
<b>median disease-free survival (months)</b>	I = 18, C = 12 rate at 5 years I = 31%, C = 23% HIPEC: lower risk of recurrence at 5 years, HR 0.12, 95% CI 0.02-0.89, p = 0.038	N/A	I = 14.2, C = 10.7 rate at 3 years I = 17% (95% CI 11-26), C = 8% (95% CI 4-16), HIPEC: lower risk of recurrence	N/A

Author, year	Cascales Campos, 2021 [24]	Spiliotis, 2015 [25]	van Driel, 2018 [26]	Lim, 2022 [27]
			HR 0.66, 95% CI 0.50-0.87, p = 0.003	
median progressions-free survival (months)	N/A	N/A	N/A	I = 19.8 (IQR 13.7-55.4), C = 18.8 (IQR 13.0-43.2), HR 0.88 (95% CI 0.63-1.21), p = 0.43, rate at 2 years I = 41.3%, C = 36.3%
1-year survival (%)	N/A	N/A	N/A	N/A
3-year survival (%)	N/A	N/A	I = 62% (95% CI 54-72) C = 48% (95% CI 39-58)	N/A
5-year survival (%)	I = 45%, C = 25%	N/A	N/A	I = 57.5%, C = 52.3%
<b>outcome safety</b>				
intraoperative mortality (%)	I = 0, C = 0	N/A	I = 0, C = 0	I = 0, C = 0
major perioperative morbidity (grade III/IV) (%)	I = 10 pts (28.6%), C = 10 pts (27.8%)	N/A	I = 32 pts (27%), C = 30 pts (25%), p = 0.76	I = 86 pts (93.5%), C = 80 pts (87%)
reoperation rate (%)	N/A	N/A	N/A	N/A
Postoperative mortality	I = 1 (2.85%), C = 1 (2.78%)	N/A	I = 1 (0.81%) (within 30d), C = 0	I = 0, C = 0
quality of life	no difference between I & C	N/A	no difference between I & C	N/A

C=control group, I=intervention group, HR: hazard ratio, N/A: not available

ECOG/GOG/WHO performance status [20]: 0 fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction, 1 restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work, 2 ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours, 3 capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours, 4 completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair, 5 dead

ASA performance status [28]: ASA-1 a normal healthy patient, ASA-2 a patient with mild systemic disease, ASA-3 a patient with severe systemic disease, ASA-4 a patient with severe systemic disease that is a constant threat to life, ASA-5 a moribund patient who is not expected to survive without the operation, ASA-6 a declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes

FIGO [29], Stage classification according to FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique): FIGO 1 Tumor confined to ovaries, FIGO 2 Involving one ovary or both ovaries, spreading to the lesser pelvis or primary peritoneal carcinoma, FIGO 3 Tumor involving one or both ovaries or primary peritoneal carcinoma, with cytologically or histologically confirmed peritoneal spread outside the lesser pelvis and/or locoregional retroperitoneal lymph node metastases, FIGO 3c Macroscopic peritoneal metastases > 2 cm in largest diameter above the pelvis minor (including capsular infiltration of liver and spleen) with or without locoregional retroperitoneal lymph node metastases, FIGO 4 distant metastases (excluding peritoneal metastases).

R classification (Residual disease after surgery) [30]: RX the presence of residual tumor cannot be assessed, R0 no residual tumor, R1 microscopic residual tumor, R2: macroscopic residual tumor

CCS: completeness of cytoreduction [4]: CC-0 no visible peritoneal carcinomatosis after CRS, CC-1 nodules persisting < 2.5 mm after CRS, CC-2 nodules persisting between 2.5 mm and 2.5 cm, CC-3 nodules persisting > 2.5 cm

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [22]: grade 1 mild; asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated; grade 2 moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age appropriate instrumental ADL; grade 3 severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of hospitalization indicated; disabling; limiting selfcare ADL; grade 4 life-threatening consequences; urgent intervention indicated; grade 5 Death related to AE

## 5.2 Ergebnisse zur Sicherheit

Zur Darstellung der Sicherheit des Verfahrens zytoreduktive Chirurgie und HIPEC können fünf klinische Studien mit insgesamt 782 Patient\*innen verwendet werden. Eine der verwendeten Studien untersuchte lediglich die Wirksamkeit. Es wird nicht zwischen den einzelnen Indikationen unterschieden, da die Durchführung des HIPEC-Verfahrens von der Indikation unabhängig ist und dadurch in Bezug auf Sicherheit keine indikationsspezifischen Auswirkungen zu erwarten sind. Die Interventionsgruppen systemische Chemotherapie+CRS+HIPEC umfassten 392 Patient\*innen, in den Kontrollgruppen mit systemischer Chemotherapie+CRS befanden sich 382 Patient\*innen. Bei einer Studie erhielten die Patient\*innen der Kontrolle ausschließlich systemische Chemotherapie. Die Gruppe bestand aus acht Personen.

In keiner der fünf Studien kam es zu intraoperativen Todesfällen. Drei der 392 Patient\*innen in den Interventionsgruppen systemische Chemotherapie+CRS+HIPEC verstarben innerhalb von 30 Tagen nach der Operation. Drei weitere Todesfälle ereigneten sich zwischen Tag 30 und Tag 60 postoperativ. In der Kontrollgruppe systemische Chemotherapie+CRS kam es zu zwei Todesfällen innerhalb der ersten 30 Tage und einem weiteren zwischen Tag 30 und Tag 60 nach der Operation. Die postoperative Mortalitätsrate liegt somit in allen Interventionsgruppen zusammengefasst bei 1.53% und in den Kontrollgruppen zusammengefasst bei 0.77%.

Der Unterschied zwischen Interventionsgruppe und Kontrollgruppe beträgt in allen verwendeten Studien unter einem Prozentpunkt, mit Ausnahme von Rudloff et al. (2014) [23]. In dieser Studie beträgt die postoperative Mortalitätsrate in der Interventionsgruppe 11.11% und 0 in der Kontrollgruppe. Der hohe Wert in der Interventionsgruppe ist der geringen Teilnehmerzahl dieser Studie geschuldet. Es handelt sich dabei um einen Todesfall in dieser Gruppe. In der Kontrollgruppe, die lediglich aus systemischer Chemotherapie bestand, kam es zu keinen Todesfällen. Daraus ergibt sich der große Unterschied zwischen den Gruppen in dieser Studie.

Insgesamt sind die Ergebnisse zu diesem Outcome konsistent und zeigen, dass die Intervention eine höhere Mortalitätsrate birgt als die Kontrollintervention, auch wenn dieser Unterschied (0.76%) nicht sonderlich groß ist.

Komplikationsraten für Komplikationen dritten und vierten Grades lagen in den Interventionsgruppen zwischen 27% und 93.5%. In der Kontrollgruppe reichten die Komplikationsraten von 15% bis 87%.

Die Komplikationen wurden anhand des „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ eingeteilt.

In der Studie, in der die Kontrollgruppe ausschließlich systemische Chemotherapie erhielt, lag die Komplikationsrate in dieser Gruppe bei 0%. Vier Patient\*innen der Interventionsgruppen hatten Komplikationen, die eine Revisionsoperation notwendig machten.

Häufige Nebenwirkungen dritten und vierten Grades waren neben abdominalen Schmerzen, Ileus, Störungen des Elektrolythaushaltes, auch Abszess- und Fistelbildungen im Magen-Darm-Trakt.

**Sicherheit:  
5 Studien mit 782 Pts.**

**keine Unterscheidung  
zwischen Indikationen**

**IG: systemische  
CT+CRS+HIPEC**

**KG: systemische  
CT+CRS**

**keine intraoperativen  
Todesfälle**

**postoperative  
Todesfälle  
IG: 1,53%, KG: 0,77%**

**Rudloff 2014:  
erhöhte postoperative  
Mortalitätsrate**

**geringer  
Teilnehmerzahl  
geschuldet**

**Intervention zeigt  
gering höhere  
Mortalitätsrate**

**Komplikationsraten  
von 15-93,5%**

**nach CTCAE eingeteilt**

**bei 4 Pts. Revisions-  
operation notwendig**

**häufigste  
Nebenwirkungen**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde bei insgesamt 316 Patient\*innen erhoben, 157 davon wurden mit systemischer Chemotherapie+CRS+HIPEC behandelt und 159 erhielten systemische Chemotherapie+CRS. Dabei kamen zwei verschiedene Assessment Instrumente zum Einsatz. Bei 71 Patient\*innen wurde der EQ-5-D [24] und bei 245 Patient\*innen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) Core Questionnaire (QLQ-C30 version 3.0) angewendet [26]. Die Daten wurden bei Aufnahme in die Studie, drei Monate nach der Operation und nach einem Jahr bzw. alle drei Monate bis zwei Jahre nach der Operation erhoben. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe festgestellt.

**QoL mit EQ-5-D und EORTC erhoben**

**erhobene QoL-Daten: von Aufnahme bis zu 2 Jahre nach OP**

**kein signifikanter Unterschied zwischen IG und KG**



## 6 Qualität der Evidenz

Zur Bewertung der Qualität der Evidenz wird die GRADE-Methodik (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) angewendet. Diese Methodik wurde im Jahr 2000 von der GRADE Working Group, einem Netzwerk von Methodikern, Leitlinienentwicklern und Klinikern, erstellt. Ziel ist die Entwicklung und Umsetzung einer transparenten Methode für die Bewertung der Qualität von Evidenz und Stärke von Empfehlungen im Gesundheitswesen. Diese Bewertungsmethode hat sich international etabliert und wird von zahlreichen Organisationen genutzt [31]. Nachfolgende Tabelle (Tabelle 6-1) beschreibt den Grad der Empfehlung. Die Tabelle ist dem GRADE Handbuch von Schünemann, Brozek, Guyatt & Oxmann (2013) entnommen und wurde übersetzt [32].

**Bewertung der Qualität  
mittels GRADE**

**international etabliert**

**transparente Methode  
für Bewertung von  
Qualität und  
Empfehlungen**

*Tabelle 6-1: Qualität der Evidenz; Definition der Grade (Schünemann, Brozek, Guyatt & Oxman, 2013)*

Grad	Definition
Hoch	Die AutorInnen sind sehr zuversichtlich, dass der wahre Effekt in der Nähe des geschätzten Effekts liegt.
Moderat	Die AutorInnen sind mäßig zuversichtlich in Bezug auf den Effektschätzer: Der wahre Effekt liegt wahrscheinlich nahe am geschätzten Effekt, aber es besteht die Möglichkeit, dass er erheblich davon abweicht.
Niedrig	Das Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann erheblich von der Schätzung des Effekts abweichen.
Sehr niedrig	Das Vertrauen in den Effektschätzer ist sehr gering: Der wahre Effekt wird wahrscheinlich erheblich von dem geschätzten Effekt abweichen.

Zur Durchführung des Assessments wurde die GRADEpro GDT Software verwendet [33]. In Kapitel 6.1 „GRADE Evidenz Profil“ wird das Evidenz-Profil tabellarisch dargestellt (Tabelle 6-2). Dabei werden alle vorab festgelegten Outcomes behandelt. Bei der Wirksamkeit (efficacy) wird anhand der drei beschriebenen Indikationen unterschieden. Für die Darstellung der Sicherheit werden alle Indikationen zusammengefasst. Wenn die Bewertung eines Outcomes in einer Kategorie nicht möglich ist, wird dies mit N/A (not applicable) angeführt, dabei erfolgt keine Herabstufung der Qualität.

**GRADEpro GDT-  
Software**

**Wirksamkeit nach  
3 Indikationen  
unterschieden**

**Sicherheitsergebnisse  
zusammengefasst**

## 6.1 GRADE Evidenz Profil

Tabelle 6-2: Question: SC+CRS+HIPEC compared to SC+CRS/SC in secondary PC (colorectal cancer, gastric cancer, ovarian cancer)

Certainty assessment							Impact	Certainty	Importance
N° of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations			
<b>Efficacy: colorectal carcinoma</b>									
<b>overall survival in months (follow-up: mean 63.8 months)</b>									
1 (265 pts)	randomised trial	serious <sup>a</sup>	N/A	not serious	serious <sup>b</sup>	none	I = 41.7 (95% CI 36.2-53.8), C = 41.2 (95% CI 35.0-49.7) HR 1.00 (95.37% CI 0.63-1.58) p = 0.99	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
<b>disease-free survival in months (follow-up: mean 63.8 months)</b>									
1 (265 pts)	randomised trial	serious <sup>a</sup>	N/A	not serious	serious <sup>c</sup>	none	I = 13.1 (95% CI 12.1-15.7), C = 11.1 (95% CI 9.0-12.7) HR 0.91 (95% CI 0.71-1.15) p = 0.43	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
<b>progressions-free survival in months</b>									
0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	CRITICAL
<b>1-year survival rate</b>									
1 (265 pts)	randomised trial	serious <sup>a</sup>	N/A	not serious	serious <sup>d</sup>	none	I = 86.9% (95% CI 79.7-91.6), C = 88.3% (95% CI 81.4-92.8)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
<b>3-year survival rate</b>									
0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IMPORTANT
<b>5-year survival rate</b>									
1 (265 pts)	randomised trial	serious <sup>a</sup>	N/A	not serious	serious <sup>d</sup>	none	I = 39.4% (95% CI 30.6-48.1), C = 36.7% (95% CI 28.1-45.4)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

Efficacy: gastric carcinoma									
<b>overall survival in months (follow-up: mean 36 months)</b>									
1 (17 pts)	randomised trial	serious <sup>e</sup>	N/A	serious <sup>f</sup>	serious <sup>g</sup>	none	I = 11.3, C = 4.3	⊕○○○ Very low	CRITICAL
<b>disease-free survival in months (follow-up: mean 36 months)</b>									
1 (17 pts)	randomised trial	serious <sup>e</sup>	N/A	serious <sup>f</sup>	serious <sup>g</sup>	none	disease-free survival in months not available, only rate at 12 months: I = 22.22% (2 pts), C = 0	⊕○○○ Very low	CRITICAL
<b>progressions-free survival in months</b>									
0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	CRITICAL
<b>1-year survival rate (follow-up: mean 36 months)</b>									
1 (17 pts)	randomised trial	serious <sup>e</sup>	N/A	serious <sup>f</sup>	serious <sup>g</sup>	none	I = 44.44% (4 pts), C = 0	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
<b>3-year survival rate (follow-up: mean 36 months)</b>									
1 (17 pts)	randomised trial	serious <sup>e</sup>	N/A	serious <sup>f</sup>	serious <sup>g</sup>	none	I = 11.11% (1 pts), C = 0	⊕○○○ Very low	IMPORTANT
<b>5-year survival rate</b>									
0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IMPORTANT
Efficacy: ovarian carcinoma									
<b>overall survival in months (follow-up: range 32 months to 69.4 months)</b>									
4 (620 pts)	randomised trials	serious <sup>h</sup>	serious <sup>i</sup>	not serious	serious <sup>j</sup>	none	69.5-26.7 months in intervention groups, 61.3-13.4 months in control groups 2 trials provide HR: HR 0.67 (95% CI 0.48-0.94) p = 0.02 HR 0.87 (95% CI 0.58-1.32) p = 0.52	⊕○○○ Very low	CRITICAL
<b>disease-free survival in months (follow-up: range 32 months to 56.4 months)</b>									

2 (316 pts)	randomised trials	serious <sup>k</sup>	not serious	not serious	serious <sup>l</sup>	none	intervention groups 14.2-18 months, control groups 10.7-12 months. rate at 3 years I = 17% (95% CI 11-26), C = 8% (95% CI 4-16) HIPEC: lower risk of recurrence HR 0.66, 95% CI 0.50-0.87, p = 0.003 rate at 5 years I = 31%, C = 23% HIPEC: lower risk of recurrence at 5 years, HR 0.12, 95% CI 0.02-0.89, p= 0.038.	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
<b>progressions-free survival in months (follow-up: mean 69.4 months)</b>									
1 (184 pts)	randomised trial	serious <sup>m</sup>	N/A	not serious	serious <sup>n</sup>	none	I = 19.8 (IQR 13.7-55.4), C = 18.8 (IQR 13.0-43.2), HR 0.88 (95% CI 0.63-1.21), p = 0.43, rate at 2 years I = 41.3%, C = 36.3%	⊕⊕○○ Low	CRITICAL
<b>1-year survival rate</b>									
0	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IMPORTANT
<b>3-year survival rate</b>									
1 (145 pts)	randomised trial	not serious	N/A	not serious	serious <sup>o</sup>	none	I = 62% (95% CI 54-72) C = 48% (95% CI 39-58)	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT
<b>5-year survival rate</b>									
2 (255 pts)	randomised trials	serious <sup>p</sup>	serious <sup>l</sup>	not serious	not serious	none	intervention groups 45-57.5% control groups 25-52.3%	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT

Safety: colorectal, gastric & ovarian carcinoma									
<b>postoperative mortality</b>									
5 (782 pts)	randomised trials	serious <sup>q</sup>	not serious	not serious	not serious	none	1.53% intervention group 0.77% in control group I= 4 (3.01%), C=3 (2.27%) within 60d I= 1 (11.11%), C=0 (only systemic chemotherapy in control) I= 1 (2.85%), C = 1 (2.78%) I = 1 (0.81%) (within 30d), C = 0 I = 0, C = 0	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
<b>intraoperative mortality</b>									
5 (782 pts)	randomised trials	serious <sup>q</sup>	not serious	not serious	not serious	none	no differences between treatment groups (I = 0, C = 0)	⊕⊕⊕○ Moderate	CRITICAL
<b>perioperative morbidity (grade 3&amp;4)</b>									
5 (782 pts)	randomised trials	serious <sup>r</sup>	serious <sup>l</sup>	not serious	not serious	none	27%-93,5% in intervention groups, 15%-87% in control groups (control group in Rudloff et al. 2014 only systemic chemotherapy morbidity rate 0%)	⊕⊕○○ Low	IMPORTANT
<b>health-related quality of life</b>									
2 (316 pts)	randomised trials	serious <sup>s</sup>	N/A	not serious	N/A	none	no differences between treatment groups	⊕⊕⊕○ Moderate	IMPORTANT

**CI:** confidence interval; **HR:** hazard Ratio; **N/A:** not available

*Explanations*

- a. deviation from intended intervention, most patients completed preoperative chemotherapy, which explains low PCI score, 16 patients crossed groups after randomisation*
- b. wide confidence interval, also includes the value 0 (0.63-1.58), no difference between groups (HR 1.00)*
- c. wide confidence interval, also includes the value 0 (0.71-1.15), small difference between groups (HR 0.91)*
- d. small treatment effect, due to better outcome than estimated in control group*
- e. deviations in the pre-specified analysis plan (sample size, statistical analysis, outcome measurement). no analysis applicable due to small sample size). only 17 pts instead of 136. any analysis comparing outcome differences inappropriate.*
- f. outdated control intervention*
- g. no analysis applicable due to small sample size*
- h. 1 trial low risk, 1 trial high risk, 2 trials some concern*
- i. large differences in outcome values between trials*
- j. wide confidence interval, 1 trial includes the value 0 (0.48-0.94; 0.58-1.32), 2 trials provide no HR*
- k. 1 trial low risk, 1 trial some concern (deviations from intended intervention, sample size not reached)*
- l. wide confidence intervals, especially at rates (5-year disease-free survival rate 95% CI 0.02-0.89)*
- m. no information about concealment of allocation process*
- n. wide confidence interval, also includes the value 0 (0.63-1.21)*
- o. wide confidence interval*
- p. both trials with some concerns due to exclusion of randomised patients and missing information about concealment of allocation process*
- q. 1 trial low risk, 1 trial high risk, 3 trials some concerns*
- r. 1 trial high risk, 4 trials some concern*
- s. 1 trial low risk, 1 trial some concerns*

## 6.2 GRADE Bewertung der Evidenz

In diesem Kapitel soll mithilfe der GRADE Einstufung der erhobenen Endpunkte die Forschungsfrage beantwortet werden. Die Forschungsfrage lautet: „Ist bei erwachsenen Patient\*innen mit sekundärer Peritonealkarzinose a) des Kolorektalkarzinoms, b) des Magenkarzinoms und c) des Ovarialkarzinoms die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie im Vergleich zur Standardtherapie wirksamer und sicherer im Hinblick auf das Gesamtüberleben, Mortalität, Morbidität und Lebensqualität?“

Die Qualität der Evidenz für die einzelnen Endpunkte reicht insgesamt von sehr gering bis moderat. Auffällig ist, dass besonders die kritischen Endpunkte, wie das Gesamtüberleben und das krankheitsfreie Überleben bei allen drei Indikationen einen geringen Evidenzqualitätsgrad aufweisen.

Bei der Indikation Kolorektalkarzinom ist für den Endpunkt Gesamtüberleben gar kein Behandlungseffekt (HR 1.00) und für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben nur ein sehr geringer Behandlungseffekt (HR 0.91) nachweisbar. Bei der 1-Jahres- und der 5-Jahresüberlebensrate ergeben sich kaum Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe.

Das Vertrauen in die Evidenz ist bei der Indikation Kolorektalkarzinom durchgehend gering, sowohl bei den kritischen als auch bei den wichtigen Endpunkten. Gründe dafür sind das mäßige Biasrisiko aufgrund von Abweichungen von der intendierten Intervention, die geringe Teilnehmerzahl und die Tatsache, dass die Evidenz auf nur einer Studie basiert. Die Evidenz, dass das HIPEC-Verfahren im Vergleich zur alleinigen Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie wirksamer bei sekundärer Peritonealkarzinose des Kolorektalkarzinom ist, ist nur wenig vertrauenswürdig. Es kann nicht gezeigt werden, dass das HIPEC-Verfahren mehr wünschenswerte als unerwünschte Wirkungen hat.

Bei der Indikation Magenkarzinom kann ein Effekt zugunsten der Intervention gezeigt werden. Das Gesamtüberleben liegt in der Interventionsgruppe mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe (11.3 vs. 4.3 Monate). Vier Patient\*innen der Interventionsgruppe lebten länger als ein Jahr, zwei davon krankheitsfrei. In der Kontrollgruppe verstarben alle Patient\*innen innerhalb des ersten Jahres.

Die Bewertung der Qualität der Evidenz bei der Indikation Magenkarzinom ist nur anhand einer Studie möglich. Das Vertrauen in die Evidenz der erhobenen Endpunkte (Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, 1-Jahres- und 3-Jahresüberlebensrate) ist dabei sehr gering. Grund dafür ist die geringe Teilnehmerzahl (17 Patient\*innen), die keine statistischen Analysen ermöglichte, das hohe Biasrisiko und die veraltete Kontrollintervention. Es kann somit nicht gesagt werden, dass das HIPEC-Verfahren wirksamer als die Standardtherapie bei sekundärer Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms ist.

Beim Ovarialkarzinom konnten insgesamt Vorteile zu Gunsten der Intervention bei den kritischen und wichtigen Endpunkten festgestellt werden. Allerdings ist gerade bei den kritischen Endpunkten der Evidenzgrad durchgehend gering. Lediglich ein wichtiger Endpunkt wird mit moderatem Vertrauen eingestuft. Dabei handelt es sich um die 3-Jahres-Überlebensrate.

**Beantwortung der FF:**

**CRS+HIPEC vs. Standardbehandlung in 3 Indikationen**

**geringe bis moderate Qualität der Evidenz**

**Kolorektalkarzinom: kein Behandlungseffekt für OS**

**geringe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz bei kritischen und wichtigen Endpunkten**

**mäßiger RoB, geringe Teilnehmerzahl, nur 1 Studie**

**Magenkarzinom: Effekt zugunsten der Intervention**

**doppelt so hohes OS**

**sehr geringe Vertrauenswürdigkeit der Evidenz**

**hoher Rob, geringe Teilnehmerzahl, nur 1 Studie, veraltete Kontrollintervention**

**Ovarialkarzinom: Vorteile bei kritischen und wichtigen Endpunkten, aber geringe Datenqualität**

Diese Evidenz basiert auf nur einer Studie, die aber geringes Biasrisiko aufweist. Bei der Präzision ergibt sich allerdings das Problem breiter Konfidenzintervalle.

Die Ursache der geringen Qualität der Evidenz bei den kritischen Endpunkten (Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben) liegt beim Biasrisiko, welches mäßig ausfällt und bei der Präzision, welche durch sehr weite Konfidenzintervalle und fehlende hazard ratios auffällt.

Zusammenfassend ist die Evidenz, dass das HIPEC-Verfahren bei sekundärer Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms wirksamer ist als die alleinige Zytoreduktion nur geringfügig vertrauenswürdig.

In Bezug auf die Sicherheit des Verfahrens wird der Endpunkt postoperative Mortalität als kritisch eingestuft. Die postoperative Mortalitätsrate ist beim HIPEC-Verfahren geringfügig höher als bei der Standardtherapie. Somit bietet die Intervention in der Tendenz weniger Sicherheit als die Standardtherapie. Die fünf herangezogenen Studien weisen keine Limitationen bezüglich Konsistenz auf. Eine Herabstufung erfolgt lediglich aufgrund des mäßigen Biasrisikos, welches beim Großteil dieser Studien vorliegt. Das Vertrauen in die Evidenz zur postoperativen Mortalität ist dabei moderat. Die Analyse des Endpunktes intraoperative Mortalität zeigt keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Das Vertrauen in die Evidenz fällt wie bei der postoperativen Mortalität moderat aus.

Bei der Analyse des Endpunktes perioperative Morbidität ergeben sich hohe Komplikationsraten für Komplikationen dritten und vierten Grades, sowohl in den Interventions-, als auch in den Kontrollgruppen. Allerdings sind die Daten nicht konsistent, da sich die Raten stark zwischen den Studien unterscheiden. Daraus ergibt sich ein geringes Maß an Vertrauen in die vorhandene Evidenz. Es kann nicht eindeutig gezeigt werden, welches Verfahren weniger Komplikationen birgt.

Der Endpunkt Lebensqualität weist keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf, allerdings ergeben sich bei der Qualitätsbewertung Limitationen in den Kategorien Biasrisiko. Die Konsistenz sowie die Präzision sind nicht bewertbar, weil dafür wichtige Daten nicht verfügbar sind.

**nur 1 Studie, geringer RoB, breite CIs**

**geringe Evidenz-Qualität bei OS wegen RoB, weiten CIs, fehlenden HRs**

**Evidenz insgesamt wenig vertrauenswürdig**

**Sicherheit: postoperative Mortalität als kritischer Endpunkt**

**mäßiger RoB in 5 Studien**

**moderate Vertrauenswürdigkeit der Evidenz**

**hohe Komplikationsraten in IG und KG**

**inkonsistente Daten zu Komplikationen**

**kein signifikanter Unterschied bei QoL**

**Limitationen bei RoB**

## 7 Diskussion

### 7.1 Evidenz 2014 & 2022

In diesem Kapitel soll die Evidenz des Decision Support Documents aus dem Jahr 2014 mit den neuen Erkenntnissen zusammengeführt werden. Dabei wird sowohl auf die GRADE Bewertung aus dem Jahr 2014 als auch auf die Bewertung der vorliegenden Arbeit eingegangen.

**Vergleich mit  
Evidenz aus 2014**

#### 7.1.1 Kolorektales Karzinom

Im Rahmen des Assessments vom Jahr 2014 wurde das Gesamtüberleben, die 1-Jahres-Überlebensrate und die 5-Jahres-Überlebensrate als Endpunkte definiert. Es standen eine randomisiert-kontrollierte Studie und zwei systematische Reviews für die Bewertung zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit wurde eine weitere randomisiert-kontrollierte Studie identifiziert.

**2014: 1 RCT, 2 SRs  
2022: + 1 RCT**

Im Gegensatz zur aktuellen GRADE Bewertung, wo nahezu kein Behandlungseffekt nachgewiesen werden konnte, war dies im Assessment im Jahr 2014 möglich. Allerdings wurde hier eine veraltete Kontrollintervention herangezogen. Den Patient\*innen der Kontrollgruppe wurde ausschließlich eine palliative Chemotherapie verabreicht. Dies könnte die Ursache dafür sein, dass der Unterschied bezüglich Überlebensdauer zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe größer war als in der aktuellen Arbeit und somit die Wirkung des HIPEC-Verfahrens in der damaligen Arbeit überschätzt wurde.

**Behandlungseffekt  
2014 nachgewiesen**

**veraltete Kontroll-  
intervention**

**überschätzte  
Wirkung von HIPEC**

Die Evidenz des Gesamtüberlebens wurde im Jahr 2014 mit geringer Qualität eingestuft. Diese Einstufung deckt sich mit jener, der vorliegenden Arbeit. In der aktuellen GRADE Bewertung erfolgte eine Herabstufung der Qualität der Evidenz insbesondere aufgrund von Abweichungen von der intendierten Intervention. Die meisten Patient\*innen schlossen die adjuvante Chemotherapie bereits vor der Operation ab. Daraus lässt sich der niedrige PCI-Score erklären und folglich die lange Überlebenszeit in Monaten der Kontrollgruppe. Das könnte ein Grund sein, warum kein deutlicher Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar ist. Dies würde allerdings bedeuten, dass nicht das HIPEC-Verfahren, sondern die chirurgische Zytoreduktion die Überlebenszeit verlängern könnte. Im Jahr 2014 wurde aufgrund der veralteten Kontrollintervention und eines möglichen Selektionsbias herabgestuft.

**geringe Qualität der  
Evidenz zu OS in  
beiden Assessments**

**2022: Herabstufung  
wegen Abweichungen  
von Intervention**

**2014: Herabstufung  
wegen veralteter  
Kontrollintervention  
und Selektionsbias**

Die GRADE Bewertung der anderen Endpunkte im Assessment 2014 deckt sich ebenfalls mit der Bewertung in der vorliegenden Arbeit. Die Qualität der Evidenz der 1-Jahres- und der 5-Jahresüberlebensrate wird in der aktuellen Bewertung ebenfalls als gering eingestuft. Gründe für die Herabstufung sind das Vorhandensein eines Biasrisikos und Mängel bei der Präzision, wie dies auch beim Gesamtüberleben der Fall ist. Gründe für die Herabstufung im Jahr 2014 waren die veraltete Kontrollintervention und ein möglicher Selektionsbias.

**GRADE-Bewertungen  
der anderen End-  
punkte decken sich**

**unterschiedliche  
Gründe für  
Herabstufung**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das HIPEC-Verfahren gegenüber einer adäquaten Standardtherapie kaum Vorteile zeigt und dass der Evidenzgrad seit der Durchführung des Assessments im Jahr 2014 weiterhin gering

**kaum Vorteile  
für HIPEC**

ist. Das bedeutet, die Evidenz, dass das HIPEC-Verfahren wirksamer als die Standardtherapie bei sekundärer Peritonealkarzinose des Kolorektalkarzinoms ist, ist wenig vertrauenswürdig. Es sind weitere randomisiert-kontrollierte Studien hoher Qualität notwendig, um diesen Evidenzgrad erhöhen zu können.

Zum jetzigen Zeitpunkt sind zwei randomisiert-kontrollierte, Phase 3 Studien registriert (NCT04861558, voraussichtliches Ende 2029; NCT05250648, voraussichtliches Ende 2027). Eine detaillierte Tabelle (Tabelle 7-1) befindet sich in Kapitel 7.3 „Forschungsausblick“. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse dieser zwei Studien sollte eine erneute Evaluierung vorgenommen werden.

**weiterhin sehr geringer Evidenzgrad**

**weitere RCTs hoher Qualität notwendig**

**aktuell 2 laufende RCTs in Phase 3**

**erneute Evaluierung nach Abschluss empfohlen**

## 7.1.2 Magenkarzinom

Das im Jahr 2014 durchgeführte Assessment beinhaltet eine Bewertung der Evidenz für die Endpunkte Gesamtüberleben, 1-Jahres- und 5-Jahresüberlebensrate. Hierfür standen eine randomisiert-kontrollierte Studie und eine Übersichtsarbeit zur Verfügung. In der aktuellen Arbeit, die eine zusätzliche randomisiert-kontrollierte Studie identifizierte, erfolgte die Evaluierung des Evidenzgrades der Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, 1-Jahres- und 3-Jahresüberlebensrate.

**2014: OS, 1Y-/5Y-SR bewertet: 1 RCT, 2 SRs**

**2022: OS, DFS, 1Y-/3Y-SR bewertet: + 1 RCT**

Die Analyse vom Jahr 2014 zeigt eine Verlängerung des krankheitsspezifischen Überlebens (11 vs. 6.5 Monate) bei vergleichbarer Morbidität in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis deckt sich annähernd mit den aktuellen Resultaten. Die Überlebenszeit in Monaten der aktuellen Arbeit ist in der Interventionsgruppe mehr als doppelt so hoch als in der Kontrollgruppe (11.3 vs. 4.3). Die Verwendung eines veralteten Therapieschemas, nämlich ausschließlich palliative Chemotherapie ohne Zytoreduktion, könnte die Ursache für die geringe Überlebenszeit in Monaten in der Kontrollgruppe sein und somit Grund für eine Überschätzung des Behandlungseffektes.

**2014: Verlängerung des DSS zugunsten der Intervention**

**veraltetes Therapieschema möglicherweise Ursache für Überschätzung**

Die Bewertung der Evidenz der Endpunkte aus dem Jahr 2014 ergibt eine geringe bis moderate Qualität. Die Herabstufung der Qualität ist der hohen Variabilität des Interventionsschemas zwischen den Studien sowie der schlechten Qualität der im Review verwendeten Studien geschuldet. In der aktuellen Arbeit wird die Qualität der Evidenz aller bewerteten Endpunkte als sehr gering eingestuft. Gründe für die Herabstufung liegen im Biasrisiko, der Direktheit und der Präzision. Zum einen wurde eine veraltete Kontrollintervention verwendet und zum anderen war die Teilnehmerzahl so gering, dass keine statistischen Analysen möglich waren. Die Konsistenz ist nicht messbar, weil nur eine Studie herangezogen werden konnte.

**2014: geringe bis moderate Qualität der Evidenz**

**2022: sehr geringe Qualität der Evidenz**

**Konsistenz nicht messbar**

Die Evidenz, dass das HIPEC-Verfahren bei der Behandlung von Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms der Standardtherapie überlegen ist, weist nur sehr geringes Vertrauenspotenzial auf. Es sind weitere randomisiert-kontrollierte Studien hoher Qualität notwendig, um den Grad der Evidenzqualität erhöhen zu können.

**sehr geringer Evidenzgrad weitere RCTs hoher Qualität notwendig**

Zwei Studien, GASTRICHIP (NCT01882933) und Gastripec (EUCTR2006-006088-22-DE) waren zum damaligen Zeitpunkt bereits registriert und wurden auch im Assessment aus dem Jahr 2014 erwähnt. GASTRICHIP ist eine vielversprechende, Phase 3 Studie mit voraussichtlichem Ende im Jahr 2026. Gastripec wurde allerdings während der Rekrutierungsphase wieder abgebrochen. Ergebnisse wurden bislang in keiner Datenbank veröffentlicht. Drei weitere Studien sind zum jetzigen Zeitpunkt registriert. Dabei handelt es sich ebenfalls um randomisiert-kontrollierte Phase 3 Studien (NCT05228743, voraussichtliches Ende 2023; NCT03348150, voraussichtliches Ende 2029; NCT04447352, voraussichtliches Ende 2027). Eine detaillierte Tabelle (Tabelle 7-1) befindet sich in Kapitel 7.3 „Forschungsausblick“. Nach Veröffentlichung der Ergebnisse dieser Studien sollte die Evidenz erneut evaluiert werden.

**aktuell 4 laufende RCTs in Phase 3**

**voraussichtliches Ende: 2023-2029**

**detaillierte Tabelle in Kapitel 7.3**

**erneute Evaluierung nach Abschluss empfohlen**

### 7.1.3 Ovarialkarzinom

Das im Jahr 2014 durchgeführte Assessment liefert lediglich eine Bewertung der Evidenz basierend auf systematischen Reviews, welche sich auf unkontrollierte Beobachtungsstudien stützen. Aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe konnten keine Vorteile der Intervention im Vergleich mit der Standardtherapie nachgewiesen werden.

**2014: keine Vorteile ggü. Standardtherapie**

In der aktuellen Arbeit erfolgt die Bewertung der Endpunkte Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies Überleben, 3-Jahres- und 5-Jahresüberlebensrate auf Basis von vier neu dazugekommenen randomisiert-kontrollierten Studien. Insgesamt wurden bei allen Endpunkten Vorteile gegenüber der Vergleichsintervention berichtet. Insbesondere beim Gesamtüberleben, nicht aber bei den anderen Endpunkten, waren diese in der Mehrzahl der Studien statistisch signifikant. Mit Ausnahme der 3-Jahresüberlebensrate wird die Evidenz jedoch mit geringer Qualität eingestuft. Diese Einstufung deckt sich mit der aus dem Jahr 2014 und ergibt sich in der vorliegenden Arbeit vor allem aus dem mäßigem Biasrisiko, welches drei der vier Studien aufweisen und der Präzision, die durch breite Konfidenzintervalle auffällt. Die Evidenz des Endpunktes 3-Jahresüberlebensrate wird als moderat eingestuft. Hier erfolgt lediglich eine Herabstufung in der Kategorie Präzision, weil die Konfidenzintervalle sehr breit ausfallen. Das Biasrisiko wird für diesen Endpunkt gering eingeschätzt. Die Konsistenz ist nicht bewertbar, da nur eine Studie vorhanden ist.

**2022: Bewertung der Endpunkte basierend auf 4 neuen RCTs**

**Vorteile bei allen Endpunkten zugunsten der Intervention**

**geringe Evidenzqualität für OS, DFS, PFS, 5Y-SR**

**3Y-SR mit moderater Evidenzqualität**

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass trotz vier neu dazugekommener randomisiert-kontrollierter Studien die Evidenz bezüglich Wirksamkeit des HIPEC-Verfahrens bei sekundärer Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms seit Durchführung des Assessments im Jahr 2014 nach wie vor nur geringfügig vertrauenswürdig ist. Es sind weitere randomisiert-kontrollierte Studien notwendig, um das Vertrauen in die Evidenz zu stärken.

**trotz neuer RCTs weiterhin geringer Evidenzgrad**

Zum jetzigen Zeitpunkt sind fünf Studien bei Clinical Trials registriert, die sich mit der Wirksamkeit des HIPEC-Verfahrens bei Ovarialkarzinom beschäftigen. (NCT04280185, voraussichtliches Ende 2024; NCT03772028, voraussichtliches Ende 2026; NCT03373058, voraussichtliches Ende 2023; NCT03220932, voraussichtliches Ende November 2022; NCT03371693, voraussichtliches Ende 2023).

**aktuell 5 laufende Studien**

**voraussichtliches Ende: 2022-2026**

Mehr Informationen werden in der Tabelle 7-1 in Kapitel 7.3 „Forschungsausblick“ dargestellt. Zudem sind Studien registriert, die den Fokus auf die postoperative Lebensqualität der Patient\*innen legen. Nach Fertigstellung dieser Studien sollte auch hier die Evidenz neuerlich analysiert werden.

**erneute Evaluierung nach Abschluss empfohlen**

#### 7.1.4 Sicherheit

Da sich die Durchführung des HIPEC-Verfahrens bezüglich der Sicherheit zwischen den Indikationen nicht unterscheidet, werden die dazu erhobenen Daten zusammengefasst. Im Jahr 2014 durchgeführten Assessment wurden die Endpunkte perioperative Mortalität, perioperative Morbidität dritten und vierten Grades und die Lebensqualität bewertet. Dafür standen in Summe eine randomisiert-kontrollierte Studie und sieben systematische Reviews sowie zwei Beobachtungsstudien zur Verfügung. In der vorliegenden Arbeit konnten fünf randomisiert-kontrollierte Studien ergänzt werden.

**Sicherheitsdaten zusammengefasst**  
**perioperative Mortalität/ Morbidiät, QoL**  
**2022: +5 RCTs**

Die Arbeit aus 2014 berichtete über Mortalitätsraten von bis zu 17% in den verwendeten Studien [1]. Diese Rate fällt in der vorliegenden Arbeit geringer aus (11.11%), was darauf hindeuten könnte, dass das Verfahren in den letzten Jahren sicherer geworden ist. Allerdings ist dabei zu berücksichtigen, dass zum damaligen Zeitpunkt lediglich eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Verfügung stand.

**Mortalitätsraten gesunken**  
**nur 1 RCT in 2014**

Die Raten für den Endpunkt perioperative Morbidität unterscheiden sich zwar zwischen dem Assessment aus dem Jahr 2014 und der vorliegenden Arbeit stark, allerdings ist der Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen gering. Nur in einer Studie der aktuellen Arbeit wird der Unterschied als statistisch signifikant angegeben. Da in der vorliegenden Arbeit sowohl in den Interventions-, als auch den Kontrollgruppen hohe Raten verzeichnet werden, erscheint nicht nur das HIPEC-Verfahren als Herausforderung für die Patient\*in, sondern auch die zytoreduktive Chirurgie. Diese wird in den Kontrollgruppen, mit Ausnahme einer Studie, ebenfalls durchgeführt. Bei der zytoreduktiven Chirurgie handelt es sich um ausgedehnte Operationen, wobei meist viele Bauchorgane entfernt werden müssen. Dies ist verständlicherweise mit Komplikationen verbunden.

**sehr unterschiedliche Morbiditätsraten**  
**Unterschied nur in 1 Studie statistisch signifikant**

Die Evidenz zur Mortalität und Morbidität wurde 2014 mit moderat bewertet. Herabstufungen betrafen die Kategorie Biasrisiko aufgrund von möglichen Selektionsbias sowie des open-label Designs. Im aktuellen Assessment wird der Endpunkt perioperative Mortalität ebenfalls mit moderatem Vertrauen in die vorhandene Evidenz bewertet. Die Herabstufung ergibt sich, wie im Assessment 2014 ebenfalls in der Kategorie Biasrisiko. Für diesen Endpunkt können fünf randomisiert-kontrollierte Studien herangezogen werden. Im Assessment vom Jahr 2014 stand lediglich eine derartige Studie zur Verfügung.

**CRS in KG verwendet**  
**ebenfalls viele Komplikationen**

Abweichungen ergeben sich beim Endpunkt perioperative Morbidität. Diese wurde im aktuellen Assessment als geringfügig vertrauenswürdig eingeschätzt, im Jahr 2014 als moderat. Grund für die Verschlechterung liegt in der Kategorie der Konsistenz. So war im Jahr 2014 lediglich eine Studie verfügbar und somit die Konsistenz nicht bewertbar. Im aktuellen Assessment wurden fünf Studien herangezogen, deren Ergebnisse bezüglich Morbiditätsraten weit auseinanderragen. Aus diesem Grund wurde in der Kategorie Konsistenz eine Herabstufung vorgenommen.

**weiterhin moderate Bewertung der Mortalität**  
**wie 2014: Herabstufung aufgrund von RoB**

**Herabstufung der Evidenz für Morbidität aufgrund von Inkonsistenzen und RoB**

Eine weitere Herabstufung der Qualität des Endpunktes perioperative Morbidität betrifft die Kategorie des Bias-Assessments. Drei der fünf Studien sind vom Design open-label, eine Studie gibt die alleinige Verblindung der Patient\*innen an und eine Studie gibt zwar die Verblindung der Patient\*innen an, macht allerdings keine Angaben zur Verblindung der Outcome-Assessoren. Diese Verblindung erscheint bei der Erhebung der mortalitätsbezogenen Outcomes bedeutungslos, da keine subjektive Einschätzung durch die Auswerter möglich ist. Hingegen erscheint eine Verblindung der Auswerter bei der perioperativen Morbidität notwendig, um valide Daten zu erhalten. Dies kann in keiner der verwendeten Studien gewährleistet werden.

Die Daten zur Lebensqualität sind spärlich. Im Jahr 2014 wurde eine Rückkehr zur Ausgangs-Lebensqualität nach sechs Monaten angegeben. In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Beandlungsgruppen angegeben.

Die Evidenz der Lebensqualität wurde 2014 mit sehr geringer Qualität bewertet. Grund dafür war, dass lediglich Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe herangezogen wurden. Im aktuellen Assessment wird die Evidenz dieses Endpunktes mit moderater Qualität beurteilt. Eine Herabstufung wird in der Kategorie Biasrisiko vorgenommen. Allerdings sind die Kategorien Konsistenz und Präzision nicht bewertbar, weil die verwendeten Studien kaum Daten zur Verfügung stellen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Prüfung der Sicherheit des HIPEC-Verfahrens zu Ungunsten der Intervention ausfällt. Die Qualität der Evidenz lässt jedoch keine abschließende Einschätzung bezüglich der Sicherheit des HIPEC-Verfahrens gegenüber der Standardtherapie bei sekundärer Peritonealkarzinose des Kolorektal-, des Magen- und des Ovarialkarzinoms zu.

## 7.2 Limitationen

Die vorliegende Arbeit weist gewisse Limitationen auf. Aufgrund der Tatsache, dass es sich hierbei um eine Abschlussarbeit handelt und diese als Einzelleistung erbracht wurde war bei der Literatursuche kein 4-Augen-Prinzip möglich. Aus diesem Grund kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass dabei wichtige klinische Studien unberücksichtigt blieben.

Die Datenextraktion, das Risk of Bias Assessment und die GRADE Bewertung wurden ebenfalls ohne eine zweite Person durchgeführt. Bei den Bewertungstools, Risk of Bias und GRADE wäre eine Einschätzung durch eine Zweitperson Standard. Die Einschätzungen bezüglich dieser zwei Bewertungstools lagen also im Ermessen einer einzelnen Person.

Bei der Beurteilung des Risk of Bias wurde ein Outcome-bezogenes Assessment-Instrument verwendet. Allerdings wurde dieses Assessment nur für die Endpunkte Gesamtüberleben und perioperative Morbidität durchgeführt. Auf die Bewertung des Biasrisiko für jeden weiteren Endpunkt wurde verzichtet. Für die Analyse aller Mortalitäts-bezogenen Outcomes wurde das Assessment des Endpunktes Gesamtüberleben herangezogen. Es erscheint unwahrscheinlich, dass sich zwischen diesen Endpunkten Abweichungen ergeben.

**3 von 5 Studien  
open-label**

**keine Verblindung  
der Auswerter in  
verwendeten Studien**

**notwendig für  
valide Daten**

**2022: kein  
signifikanter  
Unterschied bei QoL**

**2022: Evidenzqualität  
für QoL höher als 2014**

**kaum Daten zu  
Konsistenz und  
Präzision**

**Sicherheit  
zuungunsten von  
HIPEC**

**keine abschließende  
Einschätzung möglich**

**kein 4-Augen-Prinzip  
bei Datenextraktion,  
RoB- und GRADE-  
Bewertung**

**Einschätzungen in der  
Regel von 2 Personen  
durchgeführt**

**Outcome bezogenes  
Instrument für RoB-  
Bewertung nur für OS  
und perioperative  
Mortalität verwendet**

Für den Endpunkt perioperative Morbidität wurde ein eigenes Assessment durchgeführt, weil sich für diesen Endpunkt eine Abweichung vom mortalitätsbezogenen Bias-Assessment ergibt. Diese Abweichung betrifft die Kategorie der Outcome-Messung. Eine Verblindung der Outcome-Assessoren wäre für dieses Outcome notwendig gewesen, um eine Manipulation oder Fehlinterpretation ausschließen zu können. Aufgrund dieser Abweichung erscheint ein eigenes Assessment angebracht.

**eigenes Assessment für perioperative Morbidität**

**keine Verblindung der Outcome-Assessoren**

Auf ein separates Assessment für den Endpunkt Lebensqualität wurde verzichtet. Hier wurde das Risk of Bias der zwei verwendeten Studien dem Assessment der perioperativen Morbidität entnommen, weil hier ebenfalls die subjektive Einschätzung der Outcome-Assessoren eine Rolle spielen könnte.

**kein separates QoL-Assessment**

### 7.3 Forschungsausblick

Nachstehende Tabelle (Tabelle 7-1) gibt einen Überblick über bereits registrierte Studien (ClinicalTrials.gov), welche im weiteren Forschungsvorgehen zum HIPEC-Verfahren bei sekundärer Peritonealkarzinose bei Kolorektal-, Magen- und Ovarialkarzinom relevant erscheinen. Angeführt werden nur randomisiert-kontrollierte, Phase 3 Studien.

**Überblick registrierter RCTs in Phase 3**

Tabelle 7-1: Forschungsausblick; bei Clinical Trials registrierte Studien

Studien ID	Sponsor	N	Intervention	Kontrolle	Voraussichtl. Ende
<b>Indikation kolorektales Karzinom</b>					
NCT04861558	Uppsala University	356	Intensified HIPEC+EPIC	Standard HIPEC	Dezember 2029
NCT05250648	Hospital Universitario de Fuenlabrada	216	CRS+HIPEC	CRS	Januar 2027
<b>Indikation Magenkarzinom</b>					
NCT05228743	Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital	180	CRS+HIPEC+SC	SC	Oktober 2023
NCT03348150	The Netherlands Cancer Institute	182	CRS+HIPEC	Palliative SC	Oktober 2029
NCT04447352	Krankenhaus Nordwest (Deutschland)	200	SC+HIPEC	SC	Mai 2027
<b>Indikation Ovarialkarzinom</b>					
NCT04280185	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University	202	CRS+HIPEC+SC	CRS+SC	Mai 2024
NCT03772028	The Netherlands Cancer Institute	538	CRS+HIPEC	CRS	April 2026
NCT03373058	Affiliated Cancer Hospital & Institute of Guangzhou Medical University	310	CRS+HIPEC+SC	CRS+SC	Juli 2023
NCT03220932	Hospices Civils de Lyon	132	CRS+HIPEC+SC	SC	November 2022
NCT03371693	Zhongnan Hospital	112	CRS+HIPEC+SC	CRS+SC	März 2023

ID: Studien-Identifikationsnummer

N: Anzahl der teilnehmenden Patient\*innen

SC: systemische Chemotherapie

CRS: zytoreduktive Chirurgie

HIPEC: hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie

## 8 Empfehlung nach Indikation

Nachfolgend wird für jede Indikation eine Empfehlung bezüglich der Aufnahme in den Leistungskatalog gegeben. Diese Empfehlung richtet sich nach der Bewertung anhand der GRADE Methodik, welche in Kapitel 6 der vorliegenden Arbeit ausführlich beschrieben wird. Das Format der Tabellen orientiert sich am im Jahr 2014 durchgeführten Assessment.

**Empfehlung je Indikation nach GRADE**

### 8.1 Empfehlung für Peritonealkarzinose bei Kolorektalkarzinom

Eine Prüfung der vorhandenen Evidenz mittels GRADE Methodik führt zu dem Ergebnis, dass das HIPEC-Verfahren in Kombination mit der zytoreduktiven Chirurgie im Vergleich zur Standardtherapie, alleinige zytoreduktive Chirurgie, nicht wirksamer und nicht sicherer bei der Behandlung der sekundären Peritonealkarzinose des Kolorektalkarzinoms ist. Eine Aufnahme in den Leistungskatalog kann derzeit nicht empfohlen werden. Weitere Studien können eine Veränderung der Evidenz bringen, deshalb sollte eine erneute Evaluierung vorgenommen werden, sobald neue Erkenntnisse veröffentlicht werden (Tabelle 8-1).

**HIPEC+CRS ggü. Standardtherapie nicht wirksamer und sicherer**  
**Aufnahme derzeit nicht empfohlen, Re-Evaluierung**

*Tabelle 8-1: Empfehlung für Kolorektalkarzinom*

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

## 8.2 Empfehlung für Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom

Die Evidenz, dass das HIPEC-Verfahren in Kombination mit der Zytoreduktion wirksamer und sicherer als die Standardtherapie, alleinige Zytoreduktion bei sekundärer Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms ist, ist nur sehr geringfügig vertrauenswürdig. Eine Aufnahme in den Leistungskatalog kann daher derzeit nicht empfohlen werden. Weitere Studien können eine Veränderung der Evidenz bewirken. Aus diesem Grund sollte eine erneute Evaluierung mittels GRADE Methodik vorgenommen werden, sobald neue Erkenntnisse veröffentlicht werden (Tabelle 8-2).

**sehr geringe  
Evidenzqualität**

**Aufnahme derzeit  
nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung**

*Tabelle 8-2: Empfehlung für Magenkarzinom*

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

## 8.3 Empfehlung für Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom

Die Evidenz bezüglich Wirksamkeit des HIPEC-Verfahrens bei sekundärer Peritonealkarzinose des Ovarialkarzinoms ist nur geringfügig vertrauenswürdig. Es kann nicht gesagt werden, dass das HIPEC-Verfahren in Kombination mit der Zytoreduktion wirksamer und sicherer als die Standardtherapie, alleinige Zytoreduktion, ist. Aus diesem Grund kann derzeit keine Empfehlung zur Aufnahme in den Leistungskatalog gegeben werden. Eine erneute Evaluierung mittels GRADE Methodik wird aber nach Veröffentlichung weiterer Studienergebnisse empfohlen (Tabelle 8-3).

**geringe  
Evidenzqualität**

**Aufnahme derzeit  
nicht empfohlen**

**Re-Evaluierung**

*Tabelle 8-3: Empfehlung für Ovarialkarzinom*

■	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
■	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
■	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen.
■	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

## 9 Literatur

- [1] Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA). Bewertung medizinischer Einzelleistungen. 2022 [cited 31/01/2022]. Available from: <https://aihta.at/page/bewertung-medizinischer-einzelleistungen-mel-berichte/de>.
- [2] Statistik Austria. Krebserkrankungen im Überblick. 2022 [cited 31/01/2022]. Available from: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm\\_enddarm/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/dickdarm_enddarm/index.html).
- [3] Herzog A, Hofmarcher T and Preusser M. Cancer Care 2020: Überblickstudie zu Krebs in Europa. Österreich-spezifische Analyse auf Grundlage des Comparator Report von IHE. 2020 [cited 01/02/2022]. Available from: [https://www.pharmig.at/media/2652/20200310\\_pk\\_ihe\\_report\\_handout.pdf](https://www.pharmig.at/media/2652/20200310_pk_ihe_report_handout.pdf).
- [4] Desai J and Moustarah F. Peritoneal Metastasis StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [5] Solon J, O'Neill M, Chang K, Deady S, Cahill R, Moran B, et al. An 18 year population-based study on site of origin and outcome of patients with peritoneal malignancy in Ireland. *European Journal of Surgical Oncology*. 2017;43(10):1924-1931. Epub 2017/06/07. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.05.010.
- [6] McMullen J, Selleck M, Wall N and Senthil M. Peritoneal carcinomatosis: limits of diagnosis and the case for liquid biopsy. *Oncotarget*. 2017;8(26):43481-43490. Epub 2017/04/19. DOI: 10.18632/oncotarget.16480.
- [7] Prada-Villaverde A, Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110(7):779-785. Epub 2014/08/05. DOI: 10.1002/jso.23728.
- [8] Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A and Książek K. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(3):509-525. Epub 2017/09/29. DOI: 10.1007/s00018-017-2663-1.
- [9] Brücher B. Die Peritonealkarzinose. *Chirurgische Allgemeine Zeitung*. 2010;11:17-31.
- [10] Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Annals of Surgical Oncology*. 2014;21(5):1501-1505. Epub 2013/06/25. DOI: 10.1245/s10434-013-3061-z.
- [11] Padmakumar A. Intensive Care Management of Patient After Cytoreductive Surgery and HIPEC - A Concise Review. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(2):244-248. Epub 2016/04/12. DOI: 10.1007/s13193-016-0511-7.
- [12] Morgan R, Tun S and Eng O. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a narrative review. *Digestive Medicine Research*. 2020;3.
- [13] Tan H, Chia C, Tan G, Choo S, Tai D, Chua C, et al. Gastric peritoneal carcinomatosis - a retrospective review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2017;9(3):121-128. Epub 2017/03/28. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i3.121.
- [14] Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G and Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines (Basel)*. 2018;5(1). Epub 2018/02/02. DOI: 10.3390/medicines5010016.

- [15] Helderma R, Löke D, Kok H, Oei A, Tanis P, Franken N, et al. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. *Cancers*. 2019;11(1). Epub 2019/01/16. DOI: 10.3390/cancers11010078.
- [16] Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA). Zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei Peritonealkarzinose. Systematischer Review. 2014 Decision Support Dokument Nr.: 74. Available from: [https://eprints.aihta.at/1031/1/DSD\\_74.pdf](https://eprints.aihta.at/1031/1/DSD_74.pdf).
- [17] ebm-Netzwerk. Methodik. [cited 04/07/2022]. Available from: <https://www.ebm-netzwerk.de/de/service-ressourcen/ebm-basics/methodik>.
- [18] Sterne J, Savović J, Page MJ, Elbers R, Blencowe N, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898. Epub 2019/08/30. DOI: 10.1136/bmj.l4898.
- [19] Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2021;22(2):256-266. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30599-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30599-4).
- [20] ECOG-acrin. (o. J.). ECOG. Performance status scale. [cited 31/03/2022]. Available from: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>.
- [21] Diersmann J. Peritoneal Cancer Index. 2020 [cited 04/07/2022]. Available from: [https://www.pschyrembel.de/Peritoneal%20Cancer%20Index/K014A#:~:text=Peritoneal%20Cancer%20Index%20\(PCI\)&text=FeedbackPunktescore%20nach%20Sugarbaker%20\(1995\)%20zur,Nutzens%20und%20der%20Prognose%20evtl](https://www.pschyrembel.de/Peritoneal%20Cancer%20Index/K014A#:~:text=Peritoneal%20Cancer%20Index%20(PCI)&text=FeedbackPunktescore%20nach%20Sugarbaker%20(1995)%20zur,Nutzens%20und%20der%20Prognose%20evtl).
- [22] National-Cancer-Institut. (o. J.). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). [cited 14/04/2022]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm).
- [23] Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, Beane JD, Steinberg SM, Beresnev T, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;110(3):275-284. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/jso.23633>.
- [24] Cascales Campos P, Gonzalez G, Gil Gomez E, Gonzalez R, Martinez G, Luis A, et al. Cytoreductive Surgery With or Without HIPEC After Neoadjuvant Chemotherapy in Ovarian Cancer: a Phase 3 Clinical Trial. *Annals of Surgical Oncology*. 2021. DOI: 10.1245/s10434-021-11087-7.
- [25] Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(5):1570-1575. DOI: <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4157-9>.
- [26] van Driel W, Koole S, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240. Epub 2018/01/18. DOI: 10.1056/NEJMoa1708618.
- [27] Lim MC, Chang SJ, Park B, Yoo HJ, Yoo CW, Nam BH, et al. Survival After Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy and Primary or Interval Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surgery*. 2022;157(5):374-383. Epub 2022/03/10. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0143.
- [28] ASA. ASA Physical Status Classification. 2020 [cited 31/03/2022]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.
- [29] ago-austria. Klassifikation maligner Tumoren inkl. Nachsorge; Version 2020. [cited 04/07/2022].

- [30] Wittekind C, Compton C, Greene F and Sobin L. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002;94(9):2511-2516. Epub 2002/05/17. DOI: 10.1002/cncr.10492.
- [31] grade-workinggroup. 2022 [cited 09/05/2022]. Available from: <https://de.gradeworkinggroup.org/>.
- [32] Schünemann H, Brożek J, Guyatt G and Oxman A. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>.
- [33] GRADEpro-GDT. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. 2022 [cited 09/05/2022]. Available from: <https://www.gradepro.org/>.
- [34] Ba M, Chen C, Long H, Gong Y, Wu Y, Lin K, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC for malignant ascites from colorectal cancer - a randomized study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(33):e21546. DOI: 10.1097/md.00000000000021546.
- [35] Badgwell B, Blum M, Das P, Estrella J, Wang X, Ho L, et al. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(11):3338-3344. Epub 20170810. DOI: 10.1245/s10434-017-6047-4.
- [36] Badgwell B, Ikoma N, Murphy MB, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, et al. A Phase II Trial of Cytoreduction, Gastrectomy, and Hyperthermic Intraperitoneal Perfusion with Chemotherapy for Patients with Gastric Cancer and Carcinomatosis or Positive Cytology. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(1):258-264. Epub 20200617. DOI: 10.1245/s10434-020-08739-5.
- [37] Blum Murphy M, Ikoma N, Wang X, Estrella J, Roy-Chowdhuri S, Das P, et al. Phase I Trial of Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion (HIPEC) with Cisplatin, Mitomycin, and Paclitaxel in Patients with Gastric Adenocarcinoma and Associated Carcinomatosis or Positive Cytology. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(8):2806-2811. Epub 2020/01/25. DOI: 10.1245/s10434-020-08226-x.
- [38] Bondar OV, Chetverikov SH, Maksymovskiy VY, Atanasov DV, Chetverikova-Ovchynnyk VV and Chetverikov MS. The impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery on clinical outcomes and quality of life of patients with peritoneal carcinomatosis. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(4):270-278. Epub 20211229. DOI: 10.5114/wo.2021.112038.
- [39] Cascales-Campos P, Gil J, Feliciangeli E, Gil E, Gonzalez-Gil A, Lopez V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer patients with microscopic residual disease after cytoreduction. *Annals of Surgical Oncology*. 2015;22(3):987-993. DOI: <https://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4049-z>.
- [40] D'Hondt V, Goffin F, Roca L, Dresse D, Leroy C, Kerger J, et al. Interval Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in First-Line Treatment for Advanced Ovarian Carcinoma: A Feasibility Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5):912-917. DOI: 10.1097/igc.0000000000000696.
- [41] Glockzin G, Zeman F, Croner RS, Konigsrainer A, Pelz J, Strohlein MA, et al. Perioperative Systemic Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Colorectal Peritoneal Metastasis: Results of the Prospective Multicenter Phase 2 COMBATAC Trial. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(4):285-296. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2018.07.011>.
- [42] Goere D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncology*. 2020;21(9):1147-1154. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30322-3](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30322-3).

- [43] Huang CQ, Yang XJ, Yu Y, Wu HT, Liu Y, Yonemura Y, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a phase II study from a Chinese center. *PLoS One*. 2014;9(9):e108509. Epub 20140926. DOI: 10.1371/journal.pone.0108509.
- [44] Hultman B, Lind P, Glimelius B, Sundbom M, Nygren P, Haglund U, et al. Phase II study of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer treated with preoperative systemic chemotherapy followed by peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy. *Acta Oncologica*. 2013;52(4):824-830. DOI: 10.3109/0284186X.2012.702925.
- [45] Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2019;4(10):761-770. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30239-0](https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30239-0).
- [46] Koemans WJ, van der Kaaij RT, Boot H, Buffart T, Veenhof A, Hartemink KJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicentre randomised controlled trial (PERISCOPE II). *BMC Cancer*. 2019;19(1):420. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5640-2>.
- [47] Raj H, Keerthi MSS, Palaniappan R, Prakash U, Dhanushkodi M and Ganesan TS. Phase 2 non-randomised trial of secondary cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *Ecancermedicalscience*. 2021;15:1260. DOI: <https://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2021.1260>.
- [48] Rovers KP, Bakkers C, Simkens G, Burger JWA, Nienhuijs SW, Creemers GM, et al. Perioperative systemic therapy and cytoreductive surgery with HIPEC versus upfront cytoreductive surgery with HIPEC alone for isolated resectable colorectal peritoneal metastases: protocol of a multicentre, open-label, parallel-group, phase II-III, randomised, superiority study (CAIRO6). *BMC Cancer*. 2019;19(1):390. DOI: <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-019-5545-0>.
- [49] Rovers KP, Bakkers C, Nienhuijs SW, Burger JWA, Creemers GM, Thijs AMJ, et al. Perioperative Systemic Therapy vs Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Alone for Resectable Colorectal Peritoneal Metastases: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(8):710-720. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.1642.
- [50] Topal B, Demey K, Topal H, Jaekers J, Van Cutsem E, Vandecaveye V, et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic intra-operative peritoneal chemotherapy with Cisplatin for gastric peritoneal Carcinomatosis Monocentric phase-2 nonrandomized prospective clinical trial. *BMC Cancer*. 2017;17(1):771. DOI: 10.1186/s12885-017-3730-6.
- [51] van der Kaaij R, Braam H, Boot H, Los M, Cats A, Grootsholten C, et al. Treatment of Peritoneal Dissemination in Stomach Cancer Patients With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Rationale and Design of the PERISCOPE Study. *JMIR Research Protocols*. 2017;6(7):e136. DOI: <https://dx.doi.org/10.2196/resprot.7790>.
- [52] van der Kaaij R, Wassenaar E, Koemans W, Sikorska K, Grootsholten C, Los M, et al. Treatment of PERitoneal disease in Stomach Cancer with cytoreductive surgery and hyperthermic intraPERitoneal chemotherapy: PERISCOPE I initial results. *British Journal of Surgery*. 2020;107(11):1520-1528. Epub 2020/04/12. DOI: 10.1002/bjs.11588.
- [53] Xu Y, Zhang R, Li C, Sun Z, Deng J, Wang X, et al. Intraperitoneal Chemotherapy Using Fluorouracil Implants Combined With Radical Resection and Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Stage III Gastric Cancer: A Multi-Center, Randomized, Open-Label, Controlled Clinical Study. *Frontiers in Oncology*. 2021;11. DOI: 10.3389/fonc.2021.670651.
- [54] Zhang J, Li XB, Ji ZH, Ma R, Bai WP and Li Y. Cytoreductive Surgery plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival with Acceptable Safety for Advanced Ovarian Cancer: A Clinical Study of 100 Patients. *BioMed Research International*. 2021;2021:5533134. DOI: <https://dx.doi.org/10.1155/2021/5533134>.

# 10 Anhang

## 10.1 Suchstrategien

	Database: The Cochrane Library
	Search Name: HIPEC for peritoneal carcinomatosis_Update 2022
	Last Saved: 28/02/2022 13:36:50
	Comment: MEL-Update 2022 (DA)
ID	Search
#1	(Peritoneal carcino*) (Word variations have been searched)
#2	Peri-toneal (Word variations have been searched)
#3	(PC):ti,ab,kw
#4	peritoneal metastas* (Word variations have been searched)
#5	MeSH descriptor: [Peritoneal Neoplasms] explode all trees
#6	#1 OR #3 OR #4 OR #5
#7	(hypertherm* NEAR chemotherap*) (Word variations have been searched)
#8	MeSH descriptor: [Hyperthermia, Induced] explode all trees
#9	HIPEC (Word variations have been searched)
#10	HIIC (Word variations have been searched)
#11	IPCH (Word variations have been searched)
#12	IPHC (Word variations have been searched)
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
#14	#6 AND #13 with Publication Year from 2013 to 2022, in Trials
#15	("conference abstract"):pt
#16	(abstract):so
#17	(clinicaltrials OR trialsearch OR ANZCTR OR ensaiosclinicos OR Actrn OR chictr OR cris OR ctri OR registroclinico OR clinicaltrialsregister OR DRKS OR IRCT OR Isrctn OR rctportal OR JapicCTI OR JMACCT OR jRCT OR JPRN OR Nct OR UMIN OR trialregister OR PACTR OR R.B.R.OR REPEC OR SLCTR OR Tcr):so
#18	#15 OR #16 OR #17
#19	#14 NOT #18
	112 Hits

Database: Ovid MEDLINE(R) and In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to February 25, 2022>, Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <2017 to February 25, 2022>	
Last Saved: 28.02.2022	
Search Strategy:	
1	Peritoneal carcino*.mp. (6499)
2	Peri-toneal.mp. (5)
3	PC.ti,ab. (100632)
4	peritoneal metasta*.mp. (6213)
5	exp Peritoneal Neoplasms/ (20504)
6	1 or 3 or 4 or 5 (125763)
7	(hypertherm* adj3 chemotherap*).mp. (6109)
8	exp Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy/ (818)
9	HIPEC.ti,ab,kf. (4262)
10	HIIC.ti,ab. (52)
11	IPCH.ti,ab. (50)
12	IPHC.ti,ab. (90)
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 (6855)
14	6 and 13 (4073)
15	limit 14 to randomized controlled trial (65)
16	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/ not humans.sh.) (5932590)
17	14 and 16 (1698)
18	15 or 17 (1698)
19	limit 18 to (english or german) (1593)
20	limit 19 to dt=20131218-20221228 (1182)
21	remove duplicates from 20 (666)

Database: Embase	
Session Results:	
No. Query Results	Results Date
#58. #56 NOT #57	346 28 Feb 2022
#57. #56 AND 'Conference Abstract'/it	255 28 Feb 2022
#56. #55 AND [18-12-2013]/sd NOT [01-03-2022]/sd	601 28 Feb 2022
#55. #54 AND ([english]/lim OR [german]/lim)	778 28 Feb 2022
#54. #17 OR #53	811 28 Feb 2022
#53. #16 AND #52	810 28 Feb 2022
#52. #37 NOT #51	5,073,931 28 Feb 2022
#51. #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR	3,917,677 28 Feb 2022
#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	

#50. 'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de	2,402,373	28 Feb 2022
OR 'human'/de)		
#49. (rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR	1,142,256	28 Feb 2022
mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR		
murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR		
pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR		
rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR		
dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR		
bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR		
trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal		
experiment'/de		
#48. (databases NEAR/5 searched):ab	52,343	28 Feb 2022
#47. 'update review':ab	120	28 Feb 2022
#46. 'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	40,439	28 Feb 2022
#45. review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	955,776	28 Feb 2022
#44. ('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,528	28 Feb 2022
#43. 'random field*':ti,ab,tt	2,615	28 Feb 2022
#42. nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	17,607	28 Feb 2022
#41. 'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR	200,994	28 Feb 2022
study:ti,tt)		
#40. 'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT	19,426	28 Feb 2022
('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized		
controlled':ti,ab,tt)		
#39. 'cross-sectional study' NOT ('randomized	321,526	28 Feb 2022
controlled trial'/de OR 'controlled clinical		
study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised		
controlled':ti,ab,tt OR 'randomized		
controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt		
OR 'control groups':ti,ab,tt)		
#38. ((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*'	2,803	28 Feb 2022
OR questionnaire* OR survey OR surveys OR		
database OR databases)):ti,ab,tt) NOT		
('comparative study'/de OR 'controlled study'/de		
OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR		
'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly		
assigned':ti,ab,tt)		
#37. #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR	5,721,605	28 Feb 2022
#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR		
#32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36		
#36. trial:ti,tt	357,911	28 Feb 2022
#35. 'human experiment'/de	569,120	28 Feb 2022
#34. volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	266,207	28 Feb 2022

#33. (controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	408,941	28 Feb 2022
#32. assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	439,987	28 Feb 2022
#31. ((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	410,036	28 Feb 2022
#30. crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	115,134	28 Feb 2022
#29. (parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	28,986	28 Feb 2022
#28. 'double blind procedure'/de	193,191	28 Feb 2022
#27. ((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	255,633	28 Feb 2022
#26. (open NEXT/1 label):ti,ab,tt	94,641	28 Feb 2022
#25. (evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,450,679	28 Feb 2022
#24. compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	581,321	28 Feb 2022
#23. placebo:ti,ab,tt	337,787	28 Feb 2022
#22. 'intermethod comparison'/de	282,320	28 Feb 2022
#21. 'randomization'/de	93,198	28 Feb 2022
#20. random*:ti,ab,tt	1,758,562	28 Feb 2022
#19. 'controlled clinical trial'/de	436,325	28 Feb 2022
#18. 'randomized controlled trial'/de	699,457	28 Feb 2022
#17. #16 AND [randomized controlled trial]/lim	98	28 Feb 2022
#16. #8 AND #15	3,961	28 Feb 2022
#15. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	7,139	28 Feb 2022
#14. iphc:ti,ab	109	28 Feb 2022
#13. ipch:ti,ab	61	28 Feb 2022
#12. hiic:ti,ab	39	28 Feb 2022
#11. hipec:ti,ab,kw,ok,oa,tt	4,690	28 Feb 2022
#10. hypertherm* NEAR/2 chemotherap*	6,366	28 Feb 2022
#9. 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy'/exp	3,776	28 Feb 2022
#8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	128,953	28 Feb 2022
#7. pc:ti,ab	108,266	28 Feb 2022
#6. 'peritoneal metasta*'	6,293	28 Feb 2022
#5. 'peritoneum metastasis'/exp	16,840	28 Feb 2022
#4. 'peri-toneal'	25	28 Feb 2022
#3. 'peritoneal carcinomatosis index'/exp	60	28 Feb 2022
#2. 'peritoneal carcino*'	7,790	28 Feb 2022
#1. 'carcinomatous peritonitis'/exp	5,481	28 Feb 2022

## 10.2 Exkludierte Studien nach Volltext-Sichtung

Ba et al, 2020 [34]	wrong purpose (Vergleich der Wirkung von HIPEC bei Durchführung zu unterschiedlichen Zeitpunkten)
Badgwell et al, 2017 [35]	wrong design (Phase 2 Trial, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
Badgwell et al, 2021 [36]	wrong design (Phase 2 Trial, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
Blum Murphy et al, 2020 [37]	wrong design (Phase 1 Trial, Dosisbestimmung)
Bondar et al, 2021 [38]	wrong design (keine Randomisierung, keine Kontrolle)
Cascales-Campos et al, 2015 [39]	wrong design (keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe, retrospektiv)
D'Hondt et al, 2016 [40]	wrong design (keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
Glockzin et al, 2018 [41]	wrong design (Phase 2 Trial, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
Goere et al, 2020 [42]	wrong intervention (systematic second look surgery + HIPEC)
Huang et al, 2014 [43]	wrong design (Phase 2 Trial, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
Hultman et al, 2013 [44]	wrong design (Phase 2 Trial), wrong intervention (CRS+HIPEC+EPIC)
Klaver et al, 2019 [45]	wrong population (CRC ohne peritoneale Metastasen, HIPEC als Prävention)
Koemans et al, 2019 [46]	wrong design (Phase 1-2 Trial, Dosisbestimmung)
Raj et al, 2021 [47]	wrong design (Phase 2 Trial, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
Rovers et al, 2019 [48]	wrong intervention (SC+CRS+HIPEC) and wrong control (CRS+HIPEC)
Rovers et al, 2021 [49]	wrong intervention (SC+CRS+HIPEC) and wrong control (CRS+HIPEC)
Topal et al, 2017 [50]	wrong design (Phase 2 Trial, keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe)
van der Kaaij et al, 2017 [51]	wrong design (Phase 1 Trial, Dosisbestimmung)
van der Kaaij et al, 2020 [52]	wrong design (Phase 1 Trial, Dosisbestimmung)
Xu et al, 2021 [53]	wrong intervention (sustained-release implants in tumorbed)
Zhang et al, 2021 [54]	wrong design (Keine Randomisierung, keine Kontrollgruppe, retrospektiv)

### 10.3 Risk of Bias Tabellen (intention-to-treat)

Outcome: overall survival

<u>Unique ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Quénet, 2021	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							Low risk
Rudloff, 2014	SC+CRS+HIPEC	SC	1							Some concerns
Cascales Campos, 2021	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							High risk
Spiliotis, 2015	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							
van Driel, 2018	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							D1 Randomisation process
Lim, 2022	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							D2 Deviations from the intended interventions
										D3 Missing outcome data
										D4 Measurement of the outcome
										D5 Selection of the reported result

**Outcome: perioperative Morbidity**

<u>Unique ID</u>	<u>Experimental</u>	<u>Comparator</u>	<u>Weight</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Quénet, 2021	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							Low risk
Rudloff, 2014	SC+CRS+HIPEC	SC	1							Some concerns
Cascales Campos, 2021	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							High risk
van Driel, 2018	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							
Lim, 2022	SC+CRS+HIPEC	SC+CRS	1							D1 Randomisation process
										D2 Deviations from the intended interventions
										D3 Missing outcome data
										D4 Measurement of the outcome
										D5 Selection of the reported result



**HTA Austria**  
Austrian Institute for  
Health Technology Assessment  
GmbH