

Diagnostik, Therapie und Nachsorge von low-grade muzinösen Neoplasien der Appendix (LAMN)

S2k-Leitlinie

der

Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

In Zusammenarbeit mit:

Bundesverband Deutscher Pathologen e. V. (BDP)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche Krebsgesellschaft (DKG):

Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)

Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie (AOP)



BUNDESVERBAND
DEUTSCHER
PATHOLOGEN e.V.



Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.



1913 **DGVS**

Deutsche Gesellschaft für
Gastroenterologie,
Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten

GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
UND HÄMATOLOGIE



DEUTSCHE RÖNTGENGESELLSCHAFT
Gesellschaft für medizinische Radiologie e.V.

DKG
KREBSGESELLSCHAFT

1. Herausgebende

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

Haus der Bundespressekonferenz

Schifferbaurdamm 40

10117 Berlin

Tel.: +49-302345-865820

E-Mail: info@dgav.de



Bitte wie folgt zitieren:

Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)

S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge von low-grade muzinösen Neoplasien der
Appendix (LAMN)

Version 1.0, 31.01.2024

Website: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/088-012>

2. Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Pathologische Einteilung:

Empfehlung 1: Bei der Einteilung der muzinösen Neoplasien der Appendix **soll** die aktuell geltende WHO-Klassifikation die Grundlage bilden.

Empfehlung 2: Die low-grade muzinösen Neoplasien der Appendix **sollen** gemäß der aktuell geltenden TNM-Klassifikation klassifiziert werden.

Therapie:

Empfehlung 11: Alle Patienten, die an einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix / einem Pseudomyxoma peritonei erkrankt sind, **sollen** mit Diagnosestellung – auch präoperativ, falls der bildmorphologische Verdacht besteht – in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden, die eine ausreichende Expertise in der Behandlung dieser Patienten vorzuweisen hat.

Empfehlung 15: Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix, bei denen die Tumorkategorie **pTis oder pT3** vorliegt, ohne Nachweis von extra-appendikulärem Muzin (M0), entsprechend einem maximalen UICC-Stadium IIa und die vollständige Resektion mit einer Appendektomie erfolgt ist (R0-Status), sind mit einer Appendektomie vollständig therapiert.

Empfehlung 16 Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix, mit der Tumorkategorie **pT4a und pT4b** ohne extra-appendikuläres Muzin außerhalb des rechten unteren Quadranten, die mit einer Appendektomie eine vollständige Resektion erhalten haben (R0-Situation), benötigen keine onkologische Hemikolektomie, keine Omentektomie oder lokale parietale Peritonektomie und keine Systemtherapie. Sie **sollen** die Nachsorge erhalten. Bei dem Vorliegen von Muzin-Auflagerungen auf der Appendix oder im rechten unteren Quadranten (zellulär oder Zellularität nicht bekannt) **kann** eine HIPEC und lokale chirurgische Zytoreduktion erwogen werden. Die Entscheidung ist individuell und muss mit dem Patienten partizipativ getroffen werden.

Empfehlung 17: Bei dem intraoperativen Verdacht auf das Vorliegen einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix im Rahmen einer Explorativlaparoskopie (z. B. bei dem Verdacht auf eine akute Appendizitis oder eine ovarielle Pathologie) **soll** das Hauptziel sein, während der Appendektomie eine intraabdominelle Perforation der low-grade muzinösen Neoplasie zu vermeiden.

Wenn die radikale Appendektomie laparoskopisch nicht sicher möglich ist, **soll** die Konversion auf einen offenen Zugang erfolgen. Zudem **soll** die Inspektion der gesamten Abdominalhöhle erfolgen.

Empfehlung 18: Bei Patienten mit einem Pseudomyxoma peritonei auf dem Boden einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix **soll** die vollständige Zytoreduktion mit anschließender HIPEC an einem Zentrum mit ausreichender Expertise (siehe Empfehlung 12) erfolgen. Ist in der initialen Operation die Zytoreduktion ohne HIPEC ohne Kenntnis der Diagnose des Pseudomyxoms auf dem Boden einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix erfolgt, **soll** die zeitnahe Vorstellung in einem Zentrum mit ausreichender Expertise (siehe Empfehlung 12) zur individuellen Evaluation einer HIPEC erfolgen.

Empfehlung 21: Wenn bei dem Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei keine vollständige Zytoreduktion möglich ist, **kann** eine Tumorreduktion / ein Tumor-Debulking bei symptomatischen Patienten (z. B. Stenose-Symptomatik / Kompressionsbeschwerden) erwogen werden. Eine Verlängerung des symptomfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens durch eine HIPEC kann anhand der aktuellen Literatur nicht belegt werden.

Empfehlung 22: Bei dem Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei **soll** intraoperativ der Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker (PCI) erhoben werden sowie nach erfolgter Zytoreduktion der Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score).

Nachsorge:

Empfehlung 22: Die Nachsorge von Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix oder einem Pseudomyxoma peritonei **sollte** über 5 Jahre in 6 Monats-Intervallen erfolgen. Im Individualfall **kann** die Nachsorge verlängert werden.

3. Inhaltsverzeichnis

1.	HERAUSGEBENDE	1
2.	DIE WICHTIGSTEN EMPFEHLUNGEN AUF EINEN BLICK	2
3.	INHALTSVERZEICHNIS	4
4.	GELTUNGSBEREICH UND ZWECK	6
4.1.	ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG	6
4.2.	VERSORGUNGSBEREICH	6
4.3.	PATIENTENZIELGRUPPE	7
4.4.	ADRESSATEN	7
4.5.	WEITERE DOKUMENTE ZU DIESER LEITLINIE	7
5.	VERWENDETE ABKÜRZUNGEN	8
6.	PATHOLOGISCHE EINTEILUNG UND DIFFERENTIALDIAGNOSTISCHE ABGRENZUNG	9
7.	DIAGNOSTIK	15
8.	THERAPIE	22
11.2.	PERITHERAPEUTISCHE ASPEKTE	22
11.3.	THERAPIE VON AUF DIE APPENDIX BEGRENZTER LAMN	27
11.4.	THERAPIE DES PSEUDOMYXOMA PERITONEI	33
11.5.	AUSGEWÄHLTE OPERATIVE EINGRIFFE	52
8.	NACHSORGE	53
9.	WICHTIGE FORSCHUNGSFRAGEN	58
10.	ZUSAMMENSETZUNG DER LEITLINIENGRUPPE	59
11.1.	LEITLINIENKOORDINATOR/ ANSPRECHPARTNER	59
11.6.	BETEILIGTE FACHGESELLSCHAFTEN UND ORGANISATIONEN	60
11.7.	PATIENTEN/ BÜRGERBETEILIGUNG	61
11.8.	METHODISCHE BEGLEITUNG	61
12.	INFORMATIONEN ZU DIESER LEITLINIE	61
12.2.	METHODISCHE GRUNDLAGEN	61
12.3.	SYSTEMATISCHE RECHERCHE, AUSWAHL UND KRITISCHE BEWERTUNG DER EVIDENZ	61
12.4.	STRUKTURIERTE KONSENSFINDUNG	62
12.5.	EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG UND FESTSTELLUNG DER KONSENSSTÄRKE	62
12.	REDAKTIONELLE UNABHÄNGIGKEIT	63
12.6.	FINANZIERUNG DER LEITLINIE	63
12.7.	DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN	63
13.	EXTERNE BEGUTACHTUNG UND VERABSCHIEDUNG	64
14.	GÜLTIGKEITSDAUER UND AKTUALISIERUNGSVERFAHREN	64
15.	TABELLENVERZEICHNIS	65

16. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	65
17. LITERATURVERZEICHNIS	66

Um den Lesefluss nicht negativ zu beeinträchtigen, wurde auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Da es am geläufigsten ist, wurde das generische Maskulinum stellvertretend für alle Geschlechtsorientierungen verwendet.

An dieser Stelle ist aber darauf hinzuweisen, dass sich ca. 67 % der betroffenen Patienten (1), 67 % der Medizinstudierenden (2) und 48,5 % der berufstätigen Ärzte (3) dem weiblichen Geschlecht zugehörig fühlen und daher weder als Betroffene noch als Therapeuten eine untergeordnete Rolle spielen (Stand Wintersemester 2021/2022).



Empfehlungen und Aussagen, die spezifisch für Kinder/ pädiatrische Patienten ausgerichtet sind bzw. Erläuterungen, wie die Empfehlungen bei dieser Patientengruppe umgesetzt werden sollen, sind mit dem linksstehenden Symbol gekennzeichnet.

4. Geltungsbereich und Zweck

4.1. Zielsetzung und Fragestellung

Tumoren der Appendix sind selten und stellen circa 0,5 % aller Neoplasien des Gastrointestinaltraktes dar (4). Sie sind aber eine sehr heterogene Gruppe, die je nach Tumorentität einer anderen Therapie bedarf und somit die behandelnden Ärzte vor große Herausforderungen stellt. Nochmals erschwerend kommt hinzu, dass Tumore der Appendix nicht selten als Zufallsbefund detektiert werden, entweder intraoperativ im Rahmen einer Laparoskopie/Laparotomie oder postoperativ in der histologischen Aufarbeitung. Viele Patienten werden daher im Unwissen um einen Tumor operiert (5).

Durch die Seltenheit der Appendix-Tumore fehlen große randomisiert-kontrollierte Studien aus denen Therapieempfehlungen ableitbar sind. Insbesondere die low-grade muzinösen Neoplasien der Appendix sind hier eine Herausforderung: eine einheitliche Terminologie wurde erst 2010 mit dem Terminus „low-grade appendiceal mucinous neoplasm“ (LAMN) in der WHO-Klassifikation (World Health Organization) für Tumore des Gastrointestinaltraktes eingeführt (6,7). Dabei sind LAMN bzw. das konsequente Pseudomyxoma peritonei (PMP) bereits seit dem 19. Jahrhundert bekannt und beschrieben (8). Bis zur Vereinheitlichung der Terminologie wurden „Mukozele“ oder „Zystadenom“ häufig synonym verwendet, wodurch die Vergleichbarkeit von Studien eingeschränkt ist.

Diese Leitlinie gibt, anhand der aktuellen wissenschaftlichen Literatur sowie der Expertise von ausgewiesenen Spezialisten, Empfehlungen ab, um Patienten, die an einer LAMN oder dem konsekutiven PMP erkrankt sind, angemessen zu therapieren.

4.2. Versorgungsbereich

Die Behandlung von Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix findet sowohl ambulant als auch im stationären Umfeld statt. Die Diagnosestellung erfolgt häufig im stationären Bereich durch die histopathologische Aufarbeitung des Präparates nach einer Appendektomie. Andere Patienten erhalten ambulant oder stationär eine Bildgebung (beispielsweise eine Ultraschall-Untersuchung oder eine Computer-Tomographie (CT) bzw. Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)), in der als Zufallsbefund eine Veränderung der Appendix auffällt.

4.3. Patientenzielgruppe

Diese Leitlinie bezieht sich auf Patienten jeder Altersgruppe, die an einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix oder einem konsekutiven Pseudomyxoma peritonei erkrankt sind. Alle Empfehlungen beziehen sich hierbei ausschließlich auf dieses Patientenkollektiv. Die Empfehlungen sind nicht an Patienten gerichtet, die an einer high-grade muzinösen Neoplasie der Appendix (HAMN) erkrankt sind oder an einem PMP, bedingt durch eine Neoplasie außer LAMN (beispielsweise ein muzinöses Adenokarzinom der Appendix). Explizit richtet sich diese Leitlinie **nicht** an Patienten mit einer Peritonealkarzinose auf dem Boden einer anderen Pathologie wie Magen-, Ovar- oder Kolorektale Karzinome.

4.4. Adressaten

Die Empfehlungen dieser Leitlinie sind vorrangig an Allgemeinchirurgen, Viszeralchirurgen, Radiologen, Pathologen, Gynäkologen, internistische und pädiatrische Onkologen und Gastroenterologen adressiert. Die Leitlinie dient zur Information für Ärzte der Allgemeinmedizin, Kinder- und Jugendmedizin, Kinderchirurgen, Pflegekräfte, Kooperationspartner und betroffene Patienten.

4.5. Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

- Kurzversion
- Kurzversion Englisch (Concise Version)
- Leitlinienreport
- Interessenkonflikte

5. Verwendete Abkürzungen

Tabelle 1 Abkürzungsverzeichnis

	Definition/ Erklärung
5-FU	5-Fluoruracil
5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CA 125	Cancer Antigen 125
CA 19-9	Carbohydrat Antigen 19-9
CC-Score	Completeness of Cyto reduction Score
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computer Tomographie
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EPIC	Early postoperative intraperitoneal chemotherapy
HAMN	high-grade appendiceal mucinous neoplasm – high-grade muzinöse Neoplasie der Appendix
HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy – hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion
i.p.	Intra-peritoneal
i.v.	Intra-venös
IVF	in-vitro Fertilisation
KÖF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektales Karzinom
LAMN	Low-grade appendiceal mucinous neoplasm – low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix
MDCT-Score	multidetector-row computed tomography score
mGPS	Modifizierter Glasgow Prognostic Score
n/a	Not available – nicht verfügbar
PanCK	Panzytokeratin
PCI	Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker
PIPAC	Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy
PMP	Pseudomyxoma peritonei
SPAAT-Score	simplified preoperative assessment for appendix tumor
SPIC	Sequentielle Intraperitoneale Chemotherapie
UICC	Union for International Cancer Control
WHO	World Health Organization – Weltgesundheitsorganisation

6. Pathologische Einteilung und differentialdiagnostische Abgrenzung

Dieses Kapitel behandelt die pathologische Einteilung der LAMN und des konsekutiven Pseudomyxoma peritonei und beschreibt die Differenzierungskriterien zu anderen muzinösen Neoplasien der Appendix.

Das Pseudomyxoma peritonei, dem meist eine Neoplasie der Appendix zugrunde liegt, wurde bereits im 19. Jahrhundert beschrieben und benannt, wohingegen der Terminus der low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix erstmals 2010 in die WHO-Klassifikation der malignen Tumore aufgenommen wurde. Vielfach wurde und wird eine nichteinheitliche Terminologie genutzt und Begriffe wie *Zystadenom*, *Borderline Tumor der Appendix* oder *low-grade muzinöses Adenokarzinom der Appendix* verwendet. Hierdurch wird die Vergleichbarkeit von Studien deutlich beeinträchtigt (6).

Empfehlung 1	
Bei der Einteilung der muzinösen Neoplasien der Appendix soll die aktuell geltende WHO-Klassifikation die Grundlage bilden.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Die aktuell gültige WHO-Klassifikation (5. Auflage von 2019, Stand 2022) stellt die Grundlage für die einheitliche Terminologie dar und gibt diagnostische Kriterien der muzinösen Neoplasien der Appendix vor. Die muzinösen Neoplasien werden in low-grade und high-grade Neoplasien (LAMN und HAMN) eingeteilt. Zudem wird empfohlen, die Begriffe *muzinöses Zystadenom*, *muzinöses Zystadenokarzinom*, *Borderline-Tumore* und *muzinöse Tumore mit unklarem malignem Verhalten* zu vermeiden. Ebenso gibt die WHO-Klassifikation definierte Kriterien zur Diagnosestellung vor. Hier liegt der Fokus insbesondere auf der Abgrenzung der LAMN von high-grade Neoplasien der Appendix und den muzinösen Adenokarzinomen. Diese Kriterien sind in Tabelle 2 aufgeführt (7).

In der Regel sind der Tumorgrad des Primärtumors der Appendix und der peritonealen Manifestation konkordant. Bei diskordanten Fällen empfiehlt die WHO-Klassifikation die Graduierung von Primarius und peritonealen Absiedlungen separat anzugeben (siehe Tabelle 3).

Sollte keine sichere Diagnosestellung anhand der beschriebenen Kriterien möglich sein, so kann eine Referenzbegutachtung erfolgen.

Tabelle 2 Histologische Charakteristika von muzinösen Neoplasien der Appendix (LAMN, HAMN und muzinöses Adenokarzinom)

LAMN	HAMN	muzinöses Adenokarzinom
<ul style="list-style-type: none"> - Filiformes oder villöses muzinöses Epithel mit großen zytoplasmatischen Muzin-Vakuolen und komprimierten, nicht-veränderten Zellkernen oder Epithel-Unregelmäßigkeiten mit säulenartigen Zellen und Kern-Pseudostratifikationen - Verdrängendes Wachstum (pushing margin) - Extrazelluläres Muzin in unterschiedlichen Ausprägungen - Fibrose, Hyalinisation oder Kalzifikation der Appendix-Wand 	<ul style="list-style-type: none"> - Kriterien wie bei LAMN und zusätzlich: - Vergrößerte hyperchromatische und pleomorphe Zellkerne - Zahlreiche atypische Mitosen - Einzelzellnekrosen - Abgelöstes nekrotisches Epithel im Appendixlumen 	<ul style="list-style-type: none"> - Irreguläre maligne Drüsen die das Stroma infiltrieren - Extrazelluläres Muzin in > 50 % des Tumors - Zellhaltige, expansive Muzin-Seen - Abgelöste Drüsen und Gruppen und Streifen an atypischen neoplastischen Zellen

Tabelle 3 Dreistufige Einteilung von muzinösen Neoplasien der Appendix und ihren peritonealen Absiedlungen

Grad	Primarius	Peritoneale Absiedlungen
1	Low-grade Dysplasien mit verdrängendem Wachstum statt infiltrativem Wachstum (LAMN)	Hypo- bzw. azelluläre muzinöse Absiedlungen Neoplastisches Epithel mit low-grade Dysplasien Kein infiltratives Wachstum
2	High-grade Dysplasien mit verdrängendem Wachstum (HAMN) Invasives Muzinöses Adenokarzinom OHNE Siegelringzell-Komponente	Hyperzelluläre muzinöse Absiedlungen High-grade Dysplasien Infiltratives Wachstum
3	Siegelringzell-Adenokarzinom mit Siegelringzellen in Muzinansammlungen und invasivem Wachstum	Muzinöse Tumorabsiedlungen mit Siegelringzellen

Empfehlung 2	
Die low-grade muzinösen Neoplasien der Appendix sollen gemäß der aktuell geltenden TNM-Klassifikation klassifiziert werden.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

LAMN gelten als Grad 1 Tumore (s.u.) und sollen daher gemäß der aktuell gültigen UICC-Klassifikation (Union for International Cancer Control) eingeteilt werden. Hierbei ist hervorzuheben, dass die Tumorkategorien pT1 und pT2 für LAMN nicht vorgesehen sind. Im Vergleich zum kolorektalen Karzinom wird auch azelluläres Muzin bei der Erhebung der pT-Kategorie berücksichtigt und führt bei Beteiligung der Subserosa oder Mesoappendix zu der Diagnose einer pT3-Tumorkategorie (9,10) (siehe Tabellen 4 und 5).

Neben der Einteilung gemäß der UICC-Klassifikation gibt es weitere Einteilungen der LAMN, exemplarisch die Einteilung in LAMN Typ I und II gemäß der Klassifikation von McDonald et al. (11). Zusätzliche Klassifikationen können im histologischen Befund angegeben werden, sind aber nicht obligat.

LAMN werden gemäß der Kodierung für das biologische Verhalten als *unsicher, ob benigne oder maligne / borderline-maligne / niedriges Malignitätspotential / unsicheres Malignitätspotential* klassifiziert. Einige Krebsregister sammeln nur Informationen über Erkrankungen mit eindeutig malignem Potential (Grad 2 und 3) (12). Wenn möglich ist eine Meldung an das jeweilige Landeskrebsregister aber sinnvoll, um langfristig mehr Daten über diese seltene Tumorerkrankung zu generieren.

In zwei Studien wurde zusätzlich zu einer LAMN das Vorliegen eines Appendixdivertikels beschrieben (13,14). Ein pathophysiologischer Zusammenhang scheint hier unwahrscheinlich, allerdings können Appendixdivertikel die Diagnosestellung und TNM-Einteilung erschweren (15).

Tabelle 4 TNM-Klassifikation von LAMN und dem konsekutiven PMP

	Definition
Tis:	Tumor auf die Appendix beschränkt mit azellulärem Muzin oder muzinösem Epithel, das bis in die Muscularis propria reichen kann
T1	Für LAMN nicht vergeben
T2	Für LAMN nicht vergeben
T3	Tumorinvasion der Subserosa oder der Mesoappendix
T4	Tumor perforiert in das viszerale Peritoneum, inkl. und oder direkte Invasion anderer Organe oder Strukturen
- T4a:	Tumor perforiert viszerales Peritoneum, eingeschlossen muzinöse peritoneale Tumorabsiedlungen innerhalb des rechten unteren Quadranten
- T4b:	Tumor wächst direkt in andere Organe oder Strukturen
N-Status	n/a
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a:	Intraperitoneal azelluläres Muzin
M1b:	Intraperitoneale Metastasen, inkl. muzinösem Epithel (zelluläres Muzin)
M1c:	Metastasen außerhalb des Peritoneums

Tabelle 5 Tumorstadien von LAMN/ PMP gemäß der UICC (9)

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
0	Tis	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IVA	Jedes T	N0	M1a
IVA	Jedes T	N0	M1b G1
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b G2, G3, Gx
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c, jedes G

Empfehlung 3	
Die Schnittpräparate der low-grade muzinösen Neoplasien der Appendix sollen repräsentativ sein und die Appendixwand orthograd erfassen.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Zur Diagnosestellung der LAMN und zur Bestimmung der pT-Kategorie ist die Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) ausreichend. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Appendixwand orthograd erfasst wird. Spezialfärbungen oder immunhistochemische Reaktionen sind für die Diagnosestellung prinzipiell nicht notwendig. Bei Perforation, unklarem Befund oder schwieriger Klassifikation (inflammatorische Prozesse oder Appendixdivertikel) kann eine vollständige Einbettung und Aufarbeitung der Appendix erfolgen.

Empfehlung 4	
Bei dem Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei soll repräsentativ eingebettet werden. Als Richtwert kann gelten: 1 Block/cm verändertes Gewebe.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Um bei dem Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei die M-Kategorie zu bestimmen (siehe Tabelle 4), muss evaluiert werden, ob azelluläres oder zelluläres Muzin vorliegt. Um dies verlässlich aussagen zu können, soll das veränderte Gewebe repräsentativ eingebettet werden. Repräsentativ bedeutet hierbei, dass mindestens ein Block pro Zentimeter verändertem Gewebe angefertigt wird. Eine immunhistologische Untersuchung mit PanCK (Panzytokeratin) kann in unklaren Fällen zur Differenzierung zwischen Histozyten und Epithelien in den Schleimseen hilfreich sein.

Empfehlung 5	
Statement: In der Prognoseeinschätzung und -prädiktion von low-grade muzinösen Neoplasien der Appendix und dem Pseudomyxoma peritonei spielen Mutationsanalysen derzeit keine Rolle.	
Sie können zur differentialdiagnostischen Abgrenzung von reaktiven zu low-grade Befunden verwendet werden und bei selektionierten Patienten mit irresektablem Pseudomyxoma peritonei zur Evaluation einer individuellen Tumorthherapie, gemäß den Empfehlungen eines molekularen Tumorboards, herangezogen werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

LAMN zeichnen sich durch das Vorliegen einer KRAS-Mutation aus (25-100 %) (7,16–21) und zudem ist häufig eine GNAS-Mutation nachweisbar (7,16–22). Auch wenn diese Mutationsanalysen zur differentialdiagnostischen Abgrenzung zwischen reaktiven und low-grade Befunden herangezogen werden können, ist bisher keine prognostische oder klinische Konsequenz aus dem Mutationsspektrum zu ziehen. Im Rahmen von Studien kann die Mutationsanalyse sinnvoll sein, in der Standard-Aufarbeitung spielt sie derzeit keine relevante Rolle.

Bei selektionierten Patienten, beispielsweise mit einem irresektablen PMP kann die Mutationsanalyse hilfreich sein. Nach erfolgter Analyse können hierauf basierende Therapieoptionen (aktuell „off-label“) für diese Patienten in einem molekularen Tumorboard evaluiert werden.

7. Diagnostik

Die Diagnostik von LAMN und dem konsekutiven PMP stellt die behandelnden Ärzte vor besondere Herausforderungen. Häufig erfolgt die Diagnosestellung erst intra- oder postoperativ, sodass ein präoperatives Staging, wie es bei anderen Tumorentitäten der Regelfall ist, nicht stattfinden kann. Das häufigste Symptom, das 31-56 % der Patienten beschreiben sind abdominelle Schmerzen (23–28). Dieses Symptom ist unspezifisch, tritt bei einer Vielzahl von Erkrankungen auf und ist daher für die Diagnostik nicht hilfreich.

Dieses Kapitel geht auf die verschiedenen Diagnostik-Szenarien ein und spricht Empfehlungen für einen Diagnostik-Algorithmus aus.

Empfehlung 6	
Besteht präoperativ der Verdacht auf eine low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix / ein Pseudomyxoma peritonei, z. B. durch einen Ultraschallbefund, soll vorzugsweise eine kontrastgestützte MRT-Abdomen-Becken-Untersuchung (insbesondere bei Kindern und Jugendlichen) mit Diffusionswichtung oder alternativ eine kontrastgestützte CT-Abdomen-Becken Untersuchung erfolgen.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Die in Studien am häufigsten angewendete Bildgebung zum Staging, aber auch zur Nachsorge der LAMN, ist das CT des Abdomens. Während Studien zeigen konnten, dass CT-Abdomen-Untersuchungen dazu geeignet sind, PMP bzw. peritoneale Absiedlungen zu diagnostizieren (29), gibt es bislang keine Studie, die die Sensitivität und Spezifität der bildgebenden Diagnostik ausschließlich für LAMN und das low-grade PMP evaluiert hat.

Die CT-Abdomen-Becken-Untersuchung ist in Deutschland aber auch international nahezu jederzeit verfügbar und kostengünstig, wohingegen MRT-Untersuchungen kostenintensiver sind, mehr Zeit benötigen und in den meisten Kliniken nur eingeschränkt bzw. nicht rund um die Uhr verfügbar sind. Die fehlende Strahlenexposition bei einer MRT-Untersuchung ist hingegen ein Vorteil, der priorisiert werden sollte.

In der Arbeit von Low et al. wurde untersucht, ob eine CT- oder eine MRT-Untersuchung die Tumorlast präoperativ besser prädiktieren konnte (bei Patienten mit peritonealen Metastasen jegliches Primarius). Die Kohorte ist mit 22 Patienten zwar sehr klein, dennoch konnte gezeigt werden, dass in der MRT-Untersuchung bei 20

von 22 Patienten die Tumorlast (gemessen am PCI) korrekt eingeschätzt werden konnte, während dies anhand einer CT-Untersuchung nur bei 11 von 22 Patienten der Fall war (30). Experten, die an der Erstellung dieser Leitlinie beteiligt waren, berichten von einer höheren Sensitivität für das Vorliegen eines PMP in diffusionsgewichteten MRT-Abdomen-Becken-Untersuchungen im Vergleich zu CT-Abdomen-Becken-Untersuchungen, auch wenn hierbei die Auswertung der eigenen Untersuchungen noch aussteht.

Eine Herausforderung in der Diagnostik ist, dass durch eine LAMN eine Appendizitis ausgelöst werden kann. Bildmorphologisch ist es im Rahmen dieser akuten Inflammation oft nur schwierig möglich, eine LAMN von einer akuten Appendizitis zu differenzieren. In einer Studie von Fonseca et al., die 30 Patienten mit einem PMP beschreibt, wurde in den meisten Fällen der Primarius nicht detektiert, dafür aber die CT-morphologischen Zeichen des PMP (31). Boshnaq et al. beschreiben in ihrer Fallserie mit 36 Patienten, dass bei 14 Patienten bei dem Verdacht auf eine Appendizitis eine Appendektomie durchgeführt wurde und dass bei weiteren 8 Patienten die Appendix im CT als anderweitig auffällig beschrieben wurde, sodass eine Appendektomie initiiert wurde (32).

In den letzten Jahren wurden radiologische Scoring-Systeme entwickelt, die anhand der präoperativen Bildgebung bei dem Vorliegen eines PMP die Wahrscheinlichkeit der vollständigen Resektion prädiktieren sollen: der MDCT-Score („multidetector-row computed tomography score), der von Bouquot et al. (33) beschrieben wurde und der SPAAT-Score („simplified preoperative assessment for appendix tumor) von Dineen et al. (34). Beide Scores konnten die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Resektion suffizient benennen, wurden aber beide nicht isoliert an LAMN untersucht und nehmen keine Stellung zur Diagnostik des Primarius. In einer unabhängigen Validierungs-Kohorte hatte der SPAAT Score eine niedrige Sensitivität (40 %) und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert (50 %) (35). Der MDCT-Score wurde nicht an einer unabhängigen Kohorte validiert. Diese Scores verwenden eine CT-Diagnostik und nicht, wie von der Expertengruppe empfohlen, MRT-Abdomen-Becken-Untersuchungen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die CT-Untersuchung zwar das in Publikationen am häufigsten verwendete Instrument zur Diagnostik und Nachsorge von LAMN-Patienten ist, es gibt aber keine Evidenz dafür, dass die MRT-Untersuchung dem CT unterlegen ist. Aus Sicht des Strahlenschutzes sollte daher wann immer möglich eine MRT-Abdomen-Becken-Untersuchung erfolgen.



Bei Kindern **soll** immer eine kontrastgestützte **MRT-Untersuchung** des Abdomens und Beckens erfolgen und die Durchführung einer CT-Untersuchung vermieden werden.

Empfehlung 7	
Statement: Bei postoperativer Diagnosestellung einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix ohne Nachweis eines Pseudomyxoma peritonei und bereits erfolgter adäquater Therapie durch die Operation (siehe Kapitel Therapie) ist kein unmittelbares weiteres Staging mit Bildgebung indiziert, dies erfolgt später im Rahmen der Nachsorge (siehe Kapitel Nachsorge).	
Um in der weiteren Nachsorge eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten kann eine unmittelbare Bildgebung durchgeführt werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Ist präoperativ (vor einer Appendektomie) nicht der Verdacht auf eine LAMN gestellt worden, ist in den meisten Fällen ein Ultraschall erfolgt. Etwa 17 % der Patienten erhalten in der Abklärung einer akuten Appendizitis ein CT-Abdomen und nur 0,6 % ein MRT des Abdomens (36).

Inzwischen werden 95 % der Appendektomien in Deutschland laparoskopisch durchgeführt (36) und im Rahmen der Laparoskopie wird in der Regel die Abdominalhöhle inspiziert, um weitere Pathologien neben der vermuteten Appendizitis zu detektieren, wie beispielsweise eine Peritonitis oder ein Meckel-Divertikel. Ist im Rahmen dieser Exploration kein PMP sichtbar, ist ein Übergang in die Nachsorge möglich. Nur wenn keine Beurteilung des Abdomens intraoperativ erfolgt ist oder aber eine offene Appendektomie über einen Wechselschnitt durchgeführt wurde, die eine Beurteilung des Abdomens nicht zulässt, kann eine Bildgebung unmittelbar nach der Diagnosestellung in Erwägung gezogen werden. Als diagnostische Modalität soll wie auch im Staging und in der Nachsorge empfohlen eine diffusionsgestützte MRT-Abdomen-Becken-Untersuchung erfolgen, solange hierfür keine Kontraindikationen vorliegen.

Empfehlung 8	
Ist präoperativ die Verdachtsdiagnose einer low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix/ eines Pseudomyxoma peritonei gestellt worden, sollte die Bestimmung der Tumormarker CEA, CA19-9 und CA 125 im präoperativen Work-up, zur Abgrenzung zu anderen Tumorentitäten, erfolgen.	↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Tumormarker sind zwar unspezifisch können aber Hinweise auf eine Tumorerkrankung geben. Auch bei LAMN oder dem Vorliegen eines PMP können sie erhöht sein. In der Arbeit von Carmignani et al., die jegliche peritoneal-metastasierte epitheliale muzinöse Neoplasien (auch das muzinöse Adenokarzinom) untersucht hat, wiesen 56,1 % der Patienten ein erhöhtes CEA (Carcinoembryonales Antigen) und 67,1 % ein erhöhtes CA 19-9 (Carbohydrat Antigen 19-9) auf. Erhöhte Tumormarker waren mit einer schlechteren Prognose verbunden (37). Solomon et al. konnten zeigen, dass bei dem Vorliegen eines PMP ein erhöhtes CEA und CA 125 (Cancer Antigen 125) negative Prädiktoren für das krankheitsfreie Überleben sind (38). Xiao et al. haben ihr Patientenkollektiv in zwei Gruppen mit hohem und niedrigem Rezidiv-Risiko eingeteilt und jeweils die Tumormarker untersucht. Die Gruppe mit höherem Rezidiv-Risiko (durch Ruptur/ Perforation der Appendix, Muzin oder Zellen außerhalb der Appendix, positiven Absetzungsrandern oder dem Vorliegen eines PMP) hatte signifikant höhere CEA-, CA 19-9- und CA 125-Werte (27). Taflampas et al. haben untersucht, inwiefern eine präoperative Erhöhung von Tumormarkern einen Einfluss auf das Rezidiv-Risiko hat. In ihrer Kohorte (519 Patienten) hatten die Patienten, mit präoperativ normwertigem Tumormarker signifikant höhere 3- bzw. 5-Jahres-Überlebens-Raten im Vergleich zu der Gruppe an Patienten, bei denen CEA, CA19-9 und CA 125 erhöht waren (96,6 % bzw. 91,8 % vs. 79,2 % bzw. 60,8 %) (39). Tan et al. haben zusätzlich zu der Bestimmung der Tumormarker den „modifizierten Glasgow Prognose Score“ (mGPS) bestehend aus den Laborparametern C-reaktivem Protein (CRP) und Albumin evaluiert, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs bei PMP-Patienten einschätzen zu können. Erhöhte Tumormarker aber auch ein höherer mGPS waren mit einem signifikant geringerem Krankheitsfreien-Überleben verbunden (40).

Da Tumormarker auch bei weiteren Tumorerkrankungen und durch andere Ursachen erhöht sein können, sind diese nicht geeignet, um die Differentialdiagnose einer LAMN bzw. eines PMP zu bestätigen oder auszuschließen. Auch bei kolorektalen

Karzinomen können beispielsweise CEA, CA 19-9 und CA 125 erhöht sein und sollten daher im präoperativen Work-up bestimmt werden (41).

In Hinblick auf die Nachsorge erscheint es sinnvoll, die Tumormarker bereits präoperativ zu bestimmen um im weiteren Verlauf Vergleichswerte vorliegen zu haben.

Stellt sich erst intraoperativ der Verdacht auf eine LAMN oder ein PMP, kann die Bestimmung von CEA, CA 19-9 und CA 125 kurzfristig postoperativ nachgeholt werden. Die Halbwertszeiten von CEA und CA 19-9 werden in der Literatur mit 4-8 Tagen, CA 125 mit 5-6 Tagen angegeben.

Di Fabio et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass bei Patienten mit einem PMP nach Zytoreduktion die präoperativ erhöhten Tumormarker CEA, CA 19-9 und CA 125 innerhalb von 7 Tagen signifikant abgefallen waren. Das CEA hat sich bei dem Großteil der Patienten bis zum 7. postoperativen Tag normalisiert. Anzumerken ist, dass in der Studie nicht nur Patienten mit einem PMP auf dem Boden einer LAMN eingeschlossen wurden, sondern ebenfalls Patienten mit high-grade Tumoren (Anteil der low-grade Tumoren: 63 %) (42).

Empfehlung 9	
Eine Vorsorge-Koloskopie zum Ausschluss einer synchronen kolorektalen Neoplasie soll gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ bei Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix und Pseudomyxoma peritonei durchgeführt werden.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

In der Analyse von Tiseliu et al. (43) wurde das synchrone Vorliegen eines kolorektalen Karzinoms bei LAMN-Patienten mit 20 % beschrieben und auch die Datenbank-Analyse von Smeenk et al. (44) beschreibt, dass bei 13 % der Patienten ein kolorektales Karzinom (KRK) detektiert wurde, auch wenn in dieser Analyse nicht nur LAMN sondern auch weitere Neoplasien der Appendix eingeschlossen wurden. Das Risiko an einem KRK zu erkranken, steigt ab dem 50. Lebensjahr deutlich an. Das mediane Alter an einer LAMN zu erkranken liegt zwischen 61-65 Jahren (1,45) und damit im zeitlichen Rahmen einer Vorsorge-Koloskopie gemäß der Empfehlung der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (41). Momentan liegt keine Evidenz vor, die eine Koloskopie vor dem 50. Lebensjahr bei ansonsten symptomfreien LAMN-Patienten indiziert.



LAMN-Fälle bei Kindern sind sehr selten und werden hauptsächlich durch Fallberichte beschrieben. In diesen ist bisher kein synchrones KRK bei Kindern (< 18 Jahren) beschrieben worden, sodass auf eine Koloskopie bei Kindern verzichtet werden soll.

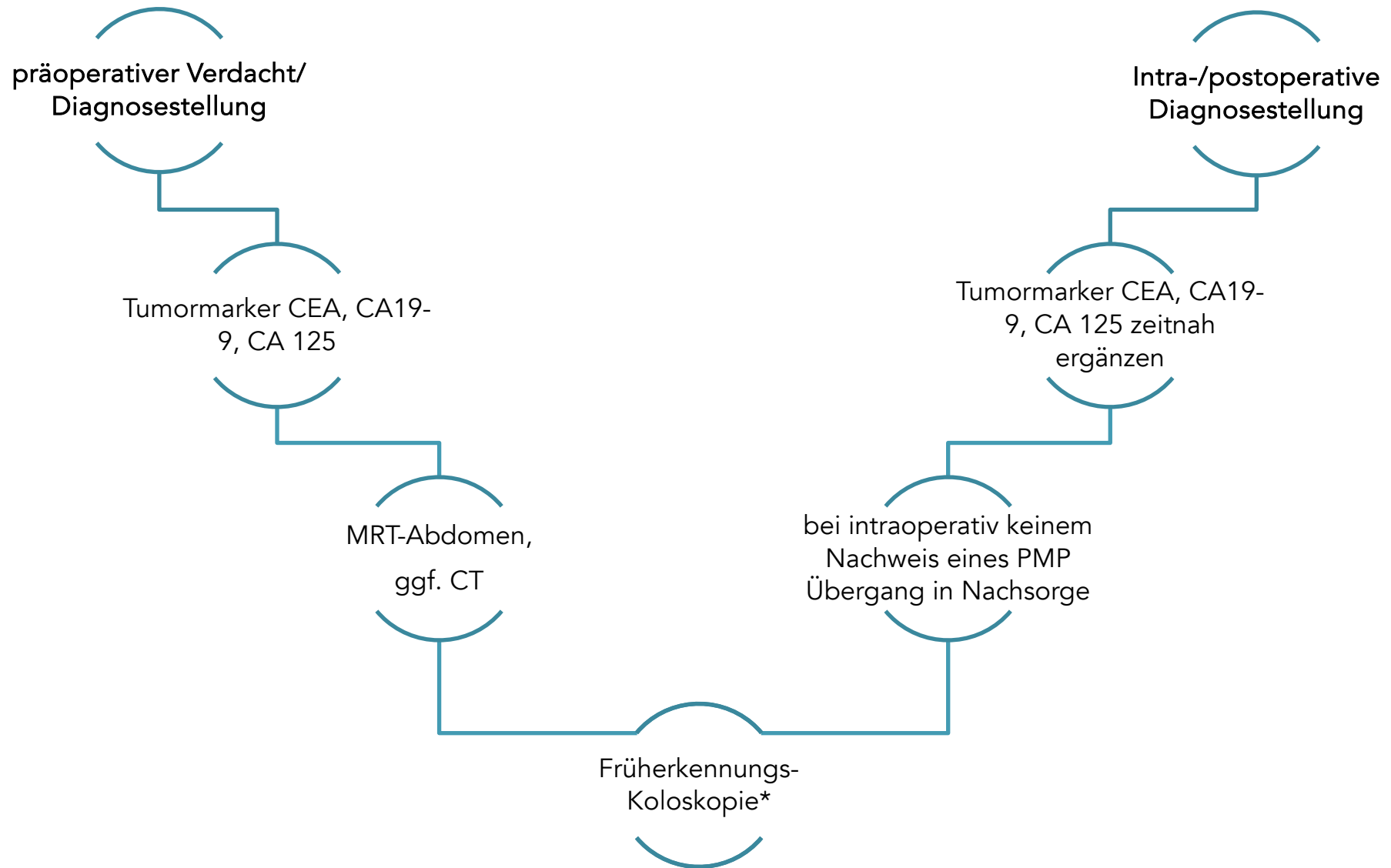
Empfehlung 10	
Anstelle einer operativen Biopsie zur histologischen Sicherung der low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix/ des Pseudomyxoma peritonei sollte primär die Therapie (siehe Kapitel Therapie) durchgeführt werden.	↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Die chirurgische Exploration und histologische Sicherung (der Appendix oder eines möglichen Pseudomyxoms) ist die einzige Option, um die Diagnose einer LAMN und ggf. eines PMP sicher zu stellen. Allerdings ist diese Option mit einer hohen Invasivität und damit einhergehenden Risiken verbunden. Gerade bei einer zellarmen/-freien Erkrankung wie der LAMN und dem low-grade PMP scheint eine Aszitespunktion wenig zielführend, da ein negatives Ergebnis die Erkrankung nicht sicher ausschließen kann. Bei dem Verdacht auf eine LAMN / ein PMP wird die operative Resektion empfohlen, falls notwendig die Zytoreduktion und HIPEC in einer Klinik mit ausreichender Expertise (siehe Kapitel Therapie). Durch die histologische Sicherung im Rahmen dieses Eingriffes erfolgt die endgültige Diagnosestellung. Eine alleinige (laparoskopische) Exploration mit dem Ziel der histologischen Sicherung ohne das Ziel der Resektion (Appendektomie) oder Zytoreduktion mit HIPEC im Falle eines PMP, ist ausschließlich in Ausnahmefällen indiziert und soll nicht Teil des regulären diagnostischen und therapeutischen Algorithmus sein.

Eine dieser Ausnahmen stellt eine unsichere radiologische Diagnose dar oder aber der Verdacht auf fokale high-grade Anteile. In diesen Fällen kann eine histologische Sicherung mittels Laparoskopie oder im Einzelfall als perkutane Biopsie erfolgen, da bei high-grade Neoplasien eine differente Therapie notwendig ist als bei low-grade Neoplasien. Hier sollten allerdings nur Biopsien aus einem PMP genommen werden und eine Perforation des Primarius durch eine Biopsie zwingend vermieden werden.

Abbildung 1 Diagnostik-Schemata bei LAMN



*bei asymptomatischen Patienten, im Rahmen der Vorsorge-/Früherkennung eines KRK, gemäß der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“

8. Therapie

In diesem Kapitel werden anhand der aktuellen Literatur konkrete Empfehlungen zur Behandlung von LAMN und dem konsekutiven PMP abgegeben. Zur besseren Orientierung ist das Kapitel in vier Unterkapitel eingeteilt:

- Peritherapeutische Aspekte
- Therapie von auf die Appendix begrenzter LAMN
- Therapie des Pseudomyxoma peritonei
- Ausgewählte operative Eingriffe

11.2. Peritherapeutische Aspekte

Empfehlung 11	
Alle Patienten, die an einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix / einem Pseudomyxoma peritonei erkrankt sind, sollen mit Diagnosestellung – auch präoperativ, falls der bildmorphologische Verdacht besteht – in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt werden, die eine ausreichende Expertise in der Behandlung dieser Patienten vorzuweisen hat.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Wie bereits im Kapitel Diagnostik erläutert, erhalten viele LAMN-Patienten die Diagnose erst nach erfolgter Appendektomie bei dem Verdacht auf eine akute Appendizitis als Zufallsbefund in der histologischen Aufarbeitung (46). Da die Primärtherapie damit ohne das Wissen um eine LAMN und ggf. auch ein PMP erfolgt ist, kann in diesen Fällen keine Vorstellung vor dem Therapiebeginn erfolgen. Diese Patienten sollen zeitnah postoperativ mit vollständigem Pathologiebericht in der Tumorkonferenz vorgestellt werden.

Patienten, bei denen sich präoperativ der Verdacht auf eine LAMN oder ein PMP ergeben hat, beispielsweise durch eine durchgeführte Bildgebung, sollten prätherapeutisch interdisziplinär besprochen werden und die Therapieempfehlung im interdisziplinären Konsens abgegeben werden.

Wie in der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (KRK) (Empfehlung 7.1) (41) beschrieben und in der Zertifizierungsordnung der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) festgelegt, muss sich die interdisziplinäre Tumorkonferenz aus Teilnehmern auf Facharzzebene zusammensetzen und mindestens aus einem Gastroenterologen, einem Hämatologen/Onkologen, einem Viszeralchirurgen, einem

Strahlentherapeuten, einem Radiologen und einem Pathologen bestehen. Ggf. können weitere Disziplinen (z. B. Palliativmediziner, Psychoonkologen) hinzugezogen werden (47). Da insbesondere bei fortgeschrittenen LAMN/ PMP meist die operative Expertise gefragt ist, soll ein Viszeralchirurg der Konferenz beiwohnen, der auf dem Gebiet der Zytoreduktion und HIPEC Erfahrung vorzuweisen hat (siehe Empfehlung 12).

Wenn diese Voraussetzungen in der primär behandelnden Klinik nicht erfüllt werden können, soll eine konsiliarische Zweitmeinung eingeholt werden. Durch die interdisziplinäre Diskussion und Festlegen des Therapiekonzeptes soll die Qualität der Behandlung gesichert werden, unnötige Applikationen von Chemotherapien vermieden werden und auf die Nachsorge aufmerksam gemacht werden, um etwaige Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Bei LAMN/PMP ist eine Qualitätszunahme der Behandlung bis dato in Studien nicht evaluiert. Anhand des KRK konnte aber in einer aktuellen Meta-Analyse einer Zunahme des Gesamt-Überlebens durch die Festlegung des Therapiekonzeptes in interdisziplinären Konferenzen gezeigt werden (48).

In Einzelfällen kann ergänzend die Vorstellung in einem molekularen Tumorboard sinnvoll sein. Bei selektionierten Patienten mit einem Rezidiv eines PMP oder einem irresektablen PMP kann durch die Bestimmung molekularer Marker (siehe Empfehlung 5) ein individueller Therapieversuch (aktuell off-label) erfolgen.



Kinder mit LAMN/ PMP sind Raritäten. Daher soll, um dennoch eine adäquate und soweit verfügbar, evidenz-basierte Therapie anbieten zu können, die Vorstellung in einer interdisziplinären pädiatrischen Tumorkonferenz erfolgen und die Therapie nach Empfehlung dieser Konferenz durchgeführt werden (49). Teil dieser pädiatrischen Tumorkonferenz soll sein: pädiatrischer Hämatologe/Onkologe, Kinderchirurg, Pathologe, Radiologe (mit Schwerpunkt Kinderradiologie) und Radioonkologen (50). Zudem ist ein Einschluss in das Register für Seltene Tumorerkrankungen (STEP) der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) zu empfehlen.

Website:

https://www.gpoh.de/acl_users/login/index.html?came_from=/meldungen/archiv/e80/umzug_des_registers_seltene_tumorerkrankungen_in_derpaediatric/

Da die Erkrankung gerade im Kindesalter eine Rarität ist, kann auch eine additive Vorstellung in einer Tumorkonferenz für Erwachsene hilfreich sein.

Empfehlung 12	
Patienten, die an einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix oder einem Pseudomyxoma peritonei leiden, sollten an Kliniken angeschlossen/ behandelt werden, die eine ausreichende Expertise auf diesem Gebiet nachweisen können.	↑
Statement: Hierfür erscheint folgende Expertise sinnvoll: interdisziplinäre Evaluation von mindestens 50 Patienten mit bösartigen Erkrankungen des Peritoneums pro Jahr und die regelmäßige Durchführung von Zytoreduktionen (25/ Jahr) und HIPEC-Verfahren.	
Diese Kompetenz kann beispielsweise durch eine öffentlich anerkannte Zertifizierung nachgewiesen werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Die Appendektomie ist eine der häufigsten viszeralchirurgischen Notfalleingriffe und jährlich werden mehr als 100.000 Appendektomien in Deutschland durchgeführt (Stand 2018) (51). Appendektomien erfolgen in Kliniken jeglicher Versorgungsstufen um eine flächendeckende medizinische Grundversorgung zu gewährleisten, auch wenn regionale Unterschiede in der Inzidenz der Appendizitis und auch der Appendektomie in allen Altersgruppen beschrieben sind (52). Da LAMN häufig als Zufallsbefunde nach erfolgter Appendektomie diagnostiziert werden, erfolgt die primäre Diagnosestellung auf allen Versorgungsebenen. Komplexe operative Eingriffe wie die Zytoreduktion, Peritonektomie und HIPEC sollten in Kliniken erfolgen, die auf diesem Gebiet eine ausreichende Expertise haben und ein Umfeld bereitstellen können, in dem diese Patienten so sicher wie möglich versorgt werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass nicht nur die Mortalität und Morbidität nach einer Zytoreduktion und HIPEC mit zunehmender Expertise des Operators/ des Zentrums abnimmt (53,54) sondern auch der Anteil der vollständigen Zytoreduktionen (CC-0/CC-1) zunimmt (55–57).

Ein Instrument, um diese Expertise zu quantifizieren ist die DGAV-Zertifizierung als „Kompetenz- oder Referenzzentrum für chirurgische Behandlung von bösartigen Erkrankungen des Peritoneums“. Damit eine Klinik sich als solches qualifizieren kann, müssen unter anderem folgende Voraussetzungen erfüllt werden (58):

- Regelmäßiges Abhalten einer Sprechstunde für Patienten mit peritonealen Erkrankungen
- Vorstellung aller Patienten in einem interdisziplinären Board (Tumorkonferenz), um Therapieentscheidungen zu treffen
- Vorliegen von Kooperationsverträgen mit anderen Fachrichtungen (z. B. Gynäkologie, Pathologie, internistische Onkologie)
- Eingriffshäufigkeiten müssen erfüllt sein (z. B. 15 bzw. 30 parietale und viszerale Peritonektomien mit HIPEC)
- Anwendung von Qualitätssicherungsverfahren

Aktuell gibt es in Deutschland (Stand 10/2023) 5 Kompetenzzentren und ein Referenzzentrum sowie ein Kompetenzzentrum in Österreich.

Die aktuelle Liste an DGAV-zertifizierten Zentren ist einzusehen unter:

<http://www.dgav.de/zertifizierung/zertifizierte-zentren/chirurgische-erkrankungen-des-peritoneums.html>



Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es in Deutschland keine Zertifizierung/Qualifizierung als pädiatrisches Zentrum für Erkrankungen des Bauchfells. Sollte bei Kindern eine Zytoreduktion, Peritonektomie und HIPEC notwendig sein, sollen diese an ein Zentrum verlegt werden, welches in Zusammenschau des Gesamtklinikums eine ausreichende Expertise auf dem Gebiet der Kinderchirurgie und Viszeralchirurgie nachweisen kann.

Empfehlung 13	
Patienten, bei denen eine low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix oder ein Pseudomyxoma peritonei diagnostiziert wurde, soll eine psychoonkologische Anbindung angeboten werden.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

LAMN sind gemäß der aktuellen WHO-Klassifikation als maligne Grad 1 Tumore definiert (7). Wie auch bei anderen Krebserkrankungen sind Patienten, bei denen eine LAMN / ein PMP diagnostiziert wurde, mit einer Vielzahl an „körperlichen, psychischen, sozialen und spirituellen/religiösen Problemen konfrontiert“ (Empfehlung 5.1. S3-Leitlinie Psychoonkologie bei erwachsenen Krebspatienten). Die psychoonkologische Früherkennung, Diagnostik, Behandlung und Rehabilitation und

Nachsorge der Patienten soll gemäß der S3-Leitlinie „Psychoonkologische Diagnostik, Beratung und Behandlung von erwachsenen Krebspatient*innen“ erfolgen (59).



Auch bei Kindern und Jugendlichen ist das Auftreten von LAMN beschrieben. Zur psychoonkologischen Anbindung von dieser Patientengruppe verweisen wir auf die S3-Leitlinie „Psychosoziale Versorgung in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie“ (60).

Empfehlung 14	
Stellt sich der bildmorphologische Verdacht auf eine low-grade muzinöse Neoplasie der Appendix / ein Pseudomyxoma peritonei, soll , nach adäquater präoperativer Diagnostik, die primäre Exploration und Resektion an einer Klinik mit ausreichender Expertise (siehe Empfehlung 12) erfolgen.	↑↑
Das Verschieben eines operativen Eingriffes aus gewichtigem Grund kann im Individualfall abgewogen werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

LAMN bzw. das konsekutive PMP sind langsam wachsende Tumore die, wenn frühzeitig erkannt, gut therapierbar sind und ein exzellentes Langzeitüberleben aufweisen (61). Dennoch sind es Grad 1 Tumore, die bei Irresektabilität das Überleben der Patienten beeinträchtigen. Daher sollte, wenn sich der Verdacht auf eine LAMN / ein PMP stellt, die Behandlung zeitnah (nach präoperativem Staging) erfolgen.

In einigen ausgewählten Fällen kann ein Verschieben des Operationszeitpunktes aber gerechtfertigt sein. Als Beispiel wäre ein bestehender Kinderwunsch / junges Patientenalter zu nennen. Hier ist vor einer Operation zunächst die Evaluation von fertilitätsprotektiven Maßnahmen notwendig. Auch bei einer zum Diagnosezeitpunkt bestehenden Schwangerschaft ist ein Verschieben der Operation gerechtfertigt. In Fallberichten wurde ein PMP während der Schwangerschaft diagnostiziert und die Zytoreduktion erst nach der Entbindung bzw. nach dem Beenden der Stillzeit durchgeführt (62–64). In den beiden Fallberichten von Baron et al. kam es in der postoperativen Nachsorge (63 bzw. 67 Monate) zu keinem Rezidiv (63).

Ein synchron vorliegendes Zweitmalignom mit einer höheren Mortalität als eine LAMN / ein PMP sollte ebenfalls präferentiell behandelt werden.

11.3. Therapie von auf die Appendix begrenzter LAMN

Empfehlung 15	
Statement: Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix, bei denen die Tumorkategorie pTis oder pT3 vorliegt, ohne Nachweis von extra-appendikulärem Muzin (M0), entsprechend einem maximalen UICC-Stadium IIa und die vollständige Resektion mit einer Appendektomie erfolgt ist (R0-Status), sind mit einer Appendektomie vollständig therapiert.	
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Nach vollständiger Resektion (R0-Resektion) einer LAMN, die auf die Appendix begrenzt ist (pTis – Tumor auf die Appendix beschränkt mit azellulärem Muzin oder muzinösem Epithel, das bis in die Muscularis propria reichen kann; pT3 – Tumordinvasion der Subserosa oder der Mesoappendix) und wenn keine intraabdominellen Muzinabsiedlungen vorliegen (M0), scheint die Rezidivrate, also das Risiko für die Entstehung eines PMP, nach erfolgter Appendektomie sehr gering. In der Arbeit von Ballentine et al. haben 71,2 % der pTisM0-Patienten und 62,5 % der pT3M0-Patienten eine Appendektomie oder allenfalls Zökalpolresektion erhalten. Bei 28,8 % bzw. 37,5 % der pTisM0 bzw. pT3M0 Tumore wurde eine erweiterte Resektion (Ileozökalresektion, Hemikolektomie oder (subtotale) Kolektomie) durchgeführt. Bei insgesamt 62 Patienten (pTisM0: n = 50; pT3M0: n = 12) waren Informationen zur Nachsorge verfügbar und keiner der Patienten erlitt im Nachsorge-Intervall ein Rezidiv (Nachsorge-Mittelwert: pTisM0: 42,2 Monate +/- 28,3; pT3M0: 52,4 +/- 26,3 Monate) (65).

Die Arbeitsgruppe von Wong et al. hat 40 Patienten mit pTis/ pT3M0-Tumore untersucht (pTis n = 39, pT3 n = 1). 37 Patienten erhielten eine Appendektomie, bei 3 Patienten wurde bei einer R1-Resektion eine rechtsseitige Hemikolektomie ergänzt. Bei keinem der Patienten kam es im Follow-up Zeitraum zu einem Rezidiv (Mittelwert: 54 Monate pTis; 45 Monate pT3) (66).

Xiao et al. haben 33 Patienten mit intakter Appendix (pTis/pT3pM0) in ihrer Arbeit untersucht. 14 Patienten erhielten eine Appendektomie, 18 eine Appendektomie und Ileozökalresektion und ein Patient eine rechtsseitige Hemikolektomie. Auch hier kam es bei keinem der Patienten im Nachsorgeintervall zu einem Rezidiv (27).

In 5 weiteren Serien (siehe Tabelle 6) mit geringeren Fallzahlen wurden Patienten mit pTis/ pT3M0-Tumore größtenteils mit einer Appendektomie, seltener einer (Ileo-)

Zökalresektion oder Hemikolektomie rechts therapiert. In keiner Fallserie kam es im Nachsorge-Intervall zu einem Rezidiv (45,67–70).

Tabelle 6 Therapie und Outcome von pTis/ pT3 LAMN

Studie	Fallzahl	Therapie	Rezidiv-rate	Follow-up (Monate)
Arnason et al. (67)	15	Appendektomie n = 9 Ileozökalresektion n = 6	0 %	56,4
Ballentine et al. (65)	82**	Appendektomie/ Zökalpolresektion n = 57 Erweiterte Resektion n = 25 HIPEC: n = 2	0 %	pTis: 42,2 pT3: 52,3
McDonald et al. (68)	16	Appendektomie n = 13 Hemikolektomie rechts n = 3	0 %	40
Misdraji et al. (70)	27	Appendektomie	0 %	72
Pai et al. (69)	27*	Appendektomie n = 23 Zökalpolresektion n = 1 Hemikolektomie rechts n = 3	0 %	59
Umetsu et al. (45)	12	n/a	0 %	41
Wong et al. (66)	40	Appendektomie n = 37 Hemikolektomie rechts n = 3	0 %	54
Xiao et al. (27)	33	Appendektomie n = 14 Ileozökalresektion n = 18 Hemikolektomie rechts n = 1	0 %	32,4

*verfügbares Follow-up: n = 16

**verfügbares Follow-up: n = 62

Einige Studien beschreiben die Rezidiv-Rate nicht separat nach Tumorstadium, andere erwähnen die durchgeführte Therapie nicht, sodass diese Arbeiten hier keine Erwähnung finden.

Empfehlung 16	
Statement: Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix, mit der Tumorkategorie pT4a und pT4b ohne extra-appendikuläres Muzin außerhalb des rechten unteren Quadranten, die mit einer Appendektomie eine vollständige Resektion erhalten haben (R0-Situation), benötigen keine onkologische Hemikolektomie, keine Omentektomie oder lokale parietale Peritonektomie und keine Systemtherapie.	
Sie sollen die Nachsorge erhalten.	↑↑
Bei dem Vorliegen von Muzin-Auflagerungen auf der Appendix oder im rechten unteren Quadranten (zellulär oder Zellularität nicht bekannt) kann eine HIPEC und lokale chirurgische Zytoreduktion erwogen werden. Die Entscheidung ist individuell und muss mit dem Patienten partizipativ getroffen werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

pT4a-Tumore sind gemäß der TNM-Klassifikation gekennzeichnet durch eine Perforation des viszeralen Peritoneums mit ggf. muzinösen Tumorabsiedlungen oder azellulärem Muzin an der Serosa der Appendix oder der Mesoappendix. Eine Dissemination von zellulärem oder azellulärem Muzin in der Abdominalhöhle liegt somit nicht vor (9). Bei pT4b-Tumoren wächst der Tumor direkt in andere Organe oder umliegende Strukturen. Da LAMN selbst nicht infiltrativ, sondern verdrängend wachsen, ist dieses Tumorstadium in der Literatur nur selten bzw. in Einzelfällen beschrieben.

Ballentine et al. haben in ihrer retrospektiven Arbeit 12 Patienten mit der Tumorkategorie pT4aM0 untersucht. 6 Patienten erhielten eine Appendektomie oder allenfalls Appendektomie und Zökalpolresektion und 6 erhielten eine Ileozökalresektion, Hemikolektomie rechts oder Kolektomie. Bei 7 Patienten wurde zudem eine HIPEC durchgeführt, ein Patient erhielt die Zytoreduktion und 5 Patienten erhielten außer der primären Resektion keine weitere Therapie. Keiner der Patienten erlitt im Nachsorge-Intervall von im Mittel 48,7 Monaten (+/- 31,2 Monate) ein Rezidiv. In der Kohorte von 192 Patienten ist kein Patient mit einem pT4b-Tumor beschrieben (71).

Wong et al. berichten von 5 Patienten mit dem Tumorstadium pT4aM0. Die Patienten erhielten entweder eine Appendektomie oder eine Hemikolektomie rechts. Bei keinem der Patienten wurde eine HIPEC oder Zytoreduktion durchgeführt und bei

keinem der Patienten kam es im Nachsorgeintervall (Mittelwert 45 Monate) zu einem Rezidiv (66).

Gupta et al. haben in ihrer retrospektiven Analyse mit insgesamt 114 Patienten, 14 Patienten mit pT4a-Tumoren eingeschlossen. Die genaue Therapie ist nicht Tumorkategorie-spezifisch benannt, die Arbeitsgruppe berichtet davon, dass 80 % der Patienten eine Appendektomie erhielten und 20 % eine (Hemi-)Kolektomie. Keiner der Patienten wurde mit einer Peritonektomie oder HIPEC behandelt. Nur die Hälfte der Patienten mit einem pT4a-Tumor erhielten eine Nachsorge, im Mittel 1,9 Jahre (0,1 – 5 Jahre). In diesem Zeitraum erlitt keiner der Patienten ein Rezidiv.

Es wird ein Patient mit einem pT4b-Tumor aufgeführt (Therapie: Appendektomie oder (Hemi-) Kolektomie ohne Peritonektomie und HIPEC) der anschließend der Nachsorge zugeführt wurde. Im Follow-up Intervall von 1,9 Jahren (0,1 – 5 Jahre) erlitt dieser Patient kein Rezidiv (die genaue Dauer der Nachsorge ist nicht für jedes Tumorstadium einzeln angegeben) (72).

Die Arbeit von Bell et al. kann in diesem Aspekt nicht berücksichtigt werden, da alle Patienten (n = 28) bei denen ein pT4a Tumor vorlag, zudem extra-appendikuläres Muzin mindestens im rechten unteren Quadranten vorlag und bei 9 der Patienten zudem ein ausgeprägteres PMP vorlag (23).

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei dem Vorliegen von pT4a- oder pT4b-Tumoren die Wahrscheinlichkeit für das synchrone Vorliegen eines PMP höher ist als bei pTis-/ pT3-Tumoren. Wenn dies aber bei Diagnosestellung nicht der Fall ist, dann scheint die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit ebenfalls sehr gering zu sein, sodass die aktuelle Literatur keine Evidenz bietet, die die Durchführung einer onkologischen Hemikolektomie rechts, einer Omentektomie, Peritonektomie oder einer systemische Tumorthherapie unterstützt. Bei Patienten, bei denen Muzin auf der Appendixoberfläche nachweisbar ist, kann eine Peritonektomie und HIPEC im Individualfall erfolgen.

Empfehlung 17	
Bei dem intraoperativen Verdacht auf das Vorliegen einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix im Rahmen einer Explorativlaparoskopie (z. B. bei dem Verdacht auf eine akute Appendizitis oder eine ovarielle Pathologie) soll das Hauptziel sein, während der Appendektomie eine intraabdominelle Perforation der low-grade muzinösen Neoplasie zu vermeiden.	↑↑
Wenn die radikale Appendektomie laparoskopisch nicht sicher möglich ist, soll die Konversion auf einen offenen Zugang erfolgen.	↑↑
Zudem soll die Inspektion der gesamten Abdominalhöhle erfolgen.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

LAMN werden häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. Hierbei ist in der Literatur oft nicht genau differenziert, ob die Zufallsdiagnose intraoperativ erfolgt oder in der histologischen Aufarbeitung (23,27,28,32,66,68–70,73) (siehe Tabelle 7).

Bell et al. berichten von 20 Patienten (18 % ihrer Kohorte), die im Rahmen eines anderen operativen Eingriffes intraoperativ den Zufallsbefund einer LAMN erhielten (23). McDonald et al. berichten hingegen nur von einem Kasus in ihrer Fallserie mit 43 Patienten, der im Rahmen einer laparoskopischen Hernienversorgung diagnostiziert wurde (68).

Etwa 95 % der Appendektomien werden aktuell in Deutschland laparoskopisch durchgeführt (36). Es gibt keine Studien, die vergleichen, ob eine LAMN laparoskopisch ebenso sicher reseziert werden kann wie mit einem offenen chirurgischen Zugangsweg. Insbesondere aber bei kleinen Befunden, die nicht zu einer ausgeprägten Distension der Appendix führen, scheint dies aber möglich zu sein.

Hauptziel muss bei dem intraoperativen Verdacht auf eine LAMN die vollständige Resektion sein und das Vermeiden einer intraoperativen Perforation. Ist es für das Operationsteam nicht möglich die LAMN laparoskopisch sicher zu resezieren, soll auf einen offenen chirurgischen Zugangsweg umgestiegen werden.

Zudem sollte im Operationsbericht vermerkt sein, ob eine Perforation vorlag oder ob es beispielsweise bei der Bergung im Begebeutel zu einer Perforation kam. Der Pathologe kann dies in der histologischen Aufarbeitung nicht differenzieren, der Unterschied ist aber essenziell da dies ggf. eine andere Therapie impliziert beziehungsweise das Rezidivrisiko erhöht.

Tabelle 7 Studien mit Fallzahl und Prozentsatz der Zufallsbefunde einer LAMN/ PMP

Studie	Fallzahl	Zufallsbefund (intra- und postoperativ)
Bell et al. (23)	117	18 %
Boshnaq et al. (32)	36	22 %
Hegg et al. (73)	154	40 %
Li et al. (28)	50	32 %
Misdraji et al. (70)	88	17 %
Pai et al. (69)	116	10 %
Wong et al. (66)	64	85 %
Xiao et al. (27)	51	27 %
McDonald et al. (68)	43	2,3 %

11.4. Therapie des Pseudomyxoma peritonei

Empfehlung 18	
Bei Patienten mit einem Pseudomyxoma peritonei auf dem Boden einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix soll die vollständige Zytoreduktion mit anschließender HIPEC an einem Zentrum mit ausreichender Expertise (siehe Empfehlung 12) erfolgen.	↑↑
Ist in der initialen Operation die Zytoreduktion ohne HIPEC ohne Kenntnis der Diagnose des Pseudomyxoms auf dem Boden einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix erfolgt, soll die zeitnahe Vorstellung in einem Zentrum mit ausreichender Expertise (siehe Empfehlung 12) zur individuellen Evaluation einer HIPEC erfolgen.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Anhand von Studien kann gezeigt werden, dass mit einer vollständigen Zytoreduktion (CC-0/CC-1-Resektion, siehe Empfehlung 22) und anschließender intraperitonealer Chemoperfusion eine 5-JÜR von 77,8-91 % erreicht werden kann. Im Vergleich zum Tumor-Debulking (24-46 % 5-JÜR) (CC-2/CC-3 Resektion) (siehe Empfehlung 22) ist dies ein exzellentes Langzeitergebnis.

Im Folgenden sind diese Studien entweder einzeln beschrieben und/ oder in tabellarischer Form abgebildet (Tabelle 8 und 9). Es ist nochmals darauf hinzuweisen, dass es keine randomisiert kontrollierten Studien gibt, die die Frage der adäquaten Therapie des PMP adressieren.

In der Arbeit von Andréasson et al. wurde der Großteil der Patienten mit intraperitonealem Mitomycin C behandelt, die Dosierung hiervon wurde im Verlauf der Studie von 10-12,5mg/m² Körperoberfläche (KÖF) auf 30-35 mg/m² KÖF gesteigert. Patienten, die eine EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy) erhielten, bekamen 5-FU 550mg/m² KÖF/d intraperitoneal + Leucovorin intravenös (i.v.) (60 mg/m² KÖF). Die Patienten erhielten diese Therapie für 6 Tage mit anschließender Therapiepause von 4-6 Wochen. Maximal wurden 8 Zyklen der Therapie appliziert. Insgesamt berichtet die Arbeitsgruppe, dass alleinig die vollständige Zytoreduktion einen positiven Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Durch eine HIPEC und oder EPIC konnte in dieser Arbeit kein weiterer Überlebensvorteil gezeigt werden (74).

Ansari et al. konnten durch eine vollständige Zytoreduktion mit anschließender HIPEC bei 738 Patienten mit einem PMP auf dem Boden einer LAMN eine 5-Jahres-Überlebensrate von 87,4 % erreichen (75). Es wurde Mitomycin C 10mg/m² KÖF verwendet und nur bei einzelnen Patienten eine EPIC mit 5-FU für 4 Tage durchgeführt (75).

Chua et al. haben in ihrer retrospektiven Multizenter-Studie mit insgesamt 1500 Patienten mit einem low-grade PMP bei 1317 Patienten (87,8 %) die vollständige Zytoreduktion (CC-0/ CC-1) erreichen können. 1398 Patienten erhielten eine HIPEC (88,5 % mit Mitomycin C) und 496 Patienten zudem eine EPIC. Die 5- bzw. 10-Jahres Überlebensrate war signifikant höher, wenn eine vollständige Zytoreduktion erreicht wurde (5-JÜR: CC-0-Resektion 91 %, CC-1-Resektion 85 %, CC-2/ CC-3-Resektion 33 %). Mit der Applikation einer HIPEC stieg die 5-JÜR von 50 % auf 85 % an ($p < 0,001$). Hierbei wurde mit der Applikation von Oxaliplatin eine 5-JÜR von 89 % und bei der Applikation von Mitomycin C von 84 % beschrieben ($p = 0,154$). Die Applikation einer EPIC führte zu einer 5-JÜR von 91 % vs. 76 % ohne diese ($p < 0,001$). Ein höherer PCI und auch die präoperative systemische Chemotherapie waren mit einem signifikant geringeren Langzeitüberleben verbunden (PCI 31-39 vs. 0-10 73 % vs. 93 %; systemische Chemotherapie: 70 % vs. 83 %) (76).

In der Arbeit von Järvinen et al. wurde Mitomycin C 30mg/m² KÖF verwendet, die Applikationsdauer oder Temperatur wird nicht explizit beschrieben. Auch über ein spezifisches Outcome wird nicht berichtet (77).

In der Arbeit von Kusamura et al. mit 1924 Patienten konnte mit einer alleinigen Zytoreduktion eine 5-JÜR von 46,2 % und mit einer Zytoreduktion und HIPEC eine 5-JÜR von 57,8 % erreicht werden. Dieses im Vergleich zu den anderen genannten Arbeiten geringe 5-Jahres-Überleben lässt sich durch die hohe Rate an high-grade Tumoren (34,9 %) erklären (PMP auf dem Boden einer nicht-LAMN/ high-grade Tumoren). Auch konnte bei 21,2 % der Patienten keine vollständige Zytoreduktion erreicht werden (78).

Narasimhan et al. haben 140 Patienten mit einem PMP untersucht, hiervon hatten 68 % ein low-grade PMP, 10,3 % ein high-grade PMP und 21,7 % ausschließlich azelluläres Muzin. Es ist also davon auszugehen, dass der größte Teil der Patienten ein PMP auf dem Boden einer LAMN hatte. 69,7 % der Patienten mit einem low-grade PMP und 97,4 % der Patienten mit azellulärem Muzin erhielten die vollständige Zytoreduktion während bei 71,4 % der Patienten mit einem low-grade PMP und 97,4 % der Patienten mit azellulärem Muzin eine HIPEC durchgeführt wurde. Es wurde intraperitoneal Mitomycin C 15mg/m² KÖF für 90 Minuten bei 43-43,4°C appliziert. Ergänzend erhielten die Patienten intravenös (i.v.) 5-Fluoruracil 400mg/m² KÖF. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten mit einem low-grade PMP lag bei 100

Monaten. Das Vorliegen von azellulärem Muzin war mit einem besseren Gesamt-Überleben und einem exzellenten krankheitsfreiem Überleben verbunden (keine genauen Angaben vorhanden) (79).

Solomon et al. berichten von 156 Patienten mit einem PMP auf dem Boden einer LAMN. Der mediane PCI bei Diagnosestellung betrug 18. 11 Patienten erhielten präoperativ eine systemische Chemotherapie und 5 eine adjuvante systemische Chemotherapie. Bei 27 Patienten (die nicht in die Analyse eingegangen sind) konnte keine vollständige Zytoreduktion durchgeführt werden. 14,7 % der Patienten erlitten im Studienverlauf ein Rezidiv, in der Kohorte der Patienten mit ausschließlich azellulärem Muzin lag die Rezidivrate bei 8 %, in der Gruppe mit zellhaltigem Muzin bei 8,4 % (ns) (80).

In den meisten Studien wurde Mitomycin C 10-35mg/m² KÖF als Therapeutikum für die HIPEC verwendet. Seltener wurde Oxaliplatin, Cisplatin oder Doxorubicin appliziert. Die Arbeit von Chua et al. vergleicht das Langzeitüberleben von Patienten, die mit Mitomycin C oder Oxaliplatin behandelt wurden. In dieser Multizenter Studie ist die 5-JÜR mit 84 % nach einer HIPEC mit Mitomycin C und mit 89 % nach einer HIPEC mit Oxaliplatin beschrieben (p = 0,154). Dieses Ergebnis ist nicht statistisch signifikant. Die Arbeit von Moaven et al. berichtet, dass die intraperitoneale Applikation von Oxaliplatin (220 mg/m² KÖF) im Vergleich zu Mitomycin C 30mg/m² KÖF + 10 mg/m² KÖF bei 40-42,5 °C zu einer besseren Lebensqualität postoperativ führt bei vergleichbarem Langzeit-Überleben (81).



In der uns bekannten Literatur sind zwar Einzelfälle von Kindern mit einer LAMN beschrieben, aber keine Fälle von Kindern mit einem PMP (1,82). Für andere Tumore (Neuroblastom, Rhabdomyosarkom, Wilms-Tumore, desmoplastische klein-rundzellige Tumore und weitere) ist bei peritonealer Aussaat die Zytoreduktion und HIPEC auch in Kindern beschrieben (83,84). Es liegt keine Literatur vor, die dafürspricht, Kinder mit einem PMP anders zu therapieren als Erwachsene, ebenso gibt es aber auch keine Evidenz dafür, dass Kinder gleichbehandelt werden sollen.

Tabelle 8 Resektionsausmaß und Outcome nach vollständiger Zytoreduktion und HIPEC im Vergleich zum Tumor-Debulking

Studie	Patienten- zahl	Therapie	Überleben	PCI (Median)	Debulking Patientenzahl	Debulking Überleben
Andréasson et al. (74)	110	n/a	5-JÜR 91 %		40	5-JÜR 40 %
Ansari et al. (75)	738	Appendektomie: 298 Magenresektion: 69 Dünndarmresektion: 61 Kolonresektion: 429 Rektumresektion: 201 Cholezystektomie: 663 Splenektomie: 503 Omentektomie: - majus: 691 - minus: 545 Ovaryektomie: 311 Hysterektomie: 238 Peritonektomie: 59-96 %	5-JÜR 87,4 %	n/a	242	5-JÜR 39,2 %
Chua et al. (76)	1500	Nicht verfügbar	5-JÜR CC-0: 91 % CC-1: 85 %	20	239	5-JÜR 24 %
Crawford et al. (85)	23	n/a	77,8 % 5-JÜR	n/a	13	5-JÜR 32 %
Järvinen et al. (77)	69	n/a	n/a	18,9	20	n/a
Kusamura et al. (78)	1924	n/a	5-JÜR: Zytoreduktion: 46,2 % Zytoreduktion + HIPEC: 57,8 %	-	-	-

Ma et al. (86)	106	n/a	5-JÜR: 63,3 %	n/a	106	36,6 %
Narasimhan et al. (79)	157	Kolonresektion: 100 Rektumresektion: 22 Dünndarmresektion: 20 Magenresektion: 4 Hysterektomie + Adnexektomie: 18 Splenektomie: 31	Low-grade PMP: Gesamtüberleben: 100 Monate Krankheitsfreies Überleben: 34 Monate	low-grade PMP: 21 Azellulärer Muzin: 2	47	Signifikant geringeres Überleben im vgl. zur Zytoreduktion/H IPEC; keine definitiven Zahlen angegeben
Solomon et al. (80)	156	Kolonresektion: 40 Rektumresektion: 67 Pankreasresektion: 103 Cholezystektomie: 19 Omentektomie 19 Magenresektion: 75 Splenektomie: 23 Hysterektomie: 50 Leberkapselresektion: 42	5-JÜR: 89,2 % Krankheitsfreies Überleben (5 Jahre): 78,3 %	18	27	-

Tabelle 9 Applikationsschemata der HIPEC und ggf. EPIC

Studie	Patienten- zahl	Medikament	Zeit (Minuten)	Temperatur
Andréasson et al. (74)	105	Mitomycin C 10-12 mg/m ² KÖF i.p. Mitomycin C 30-35 mg/m ² KÖF i.p. Oxaliplatin 460mg mg/m ² KÖF i.p. + 5-FU (500mg/ m ² KÖF) + LV (60mg/ m ² KÖF) i.v. n = 3 Cisplatin 50 mg/m ² KÖF + Doxorubicin 15 mg/ m ² KÖF n = 6 EPIC: 5-FU (550 mg/ m ² KÖF/d) + 60 mg/ m ² KÖF Leucovorin (n = 41)	90 90 30 90	42 °C
Ansari et al. (75)	738	Mitomycin C 10 mg/m ² KÖF i.p. EPIC: 5-Fluoruracil 15 mg/kg/ KG i.p.	60	42-43 °C

Chua et al. (76)	1500	Mitomycin C 10-12,5 mg/m ² KÖF i.p. (n = 1229) Oxaliplatin 460 5 mg/m ² KÖF (n = 162) EPIC: + 650 mg/m ² KÖF Fluoruracil i.p. (n = 496)	90 30	40-42 °C
Crawford et al. (85)	30	Mitomycin 10 mg/m ² KÖF i.p.	60	42 °C
Järvinen et al. (77)	69	Mitomycin C 30 mg/m ² KÖF i.p.	n/a	n/a
Kusamura et al. (78)	1526	Mitomycin C 35 mg/m ² KÖF i.p./ Mitomycin C 40 mg i.p. (n = 547) Cisplatin 25 mg/l/m ² + Mitomycin 3,3mg/l/m ² (n = 709) Oxaliplatin 460 mg/m ² KÖF + 5-FU + Leucovorin i.v./ Oxaliplatin 360 mg/m ² KÖF + 5-FU + Leucovorin i.v. (n = 182) Other Oxaliplatin (n = 88)	90 120 60 30 30 120	42-43 °C 42 °C 42,5 °C 43 °C 30 40
Ma et al. (87)	106	Mitomycin C 20 mg/ m ² KÖF i.p.	60-90	41-42 °C
Narasimhan et al. (79)	114	Mitomycin C 15 mg/m ² KÖF i.p. + 5-FU 400 mg/m ² KÖF i.v.	90	43-43,5 °C
Solomon et al. (80)	156	Mitomycin C 40 mg i.p. (n = 153) Carboplatin (n = 3)	90	41-43 °C

Empfehlung 19	
Bei dem Vorliegen einer M1a-Situation und vollständig entferntem Muzin und lokaler R0-Resektion an der Appendix kann auf eine Zytoreduktion und HIPEC verzichtet werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Die Zellularität des intraperitonealen Muzins beeinflusst die Rezidivrate des PMP. Bei intraabdominellem azellulärem Muzin (M1a-Situation) ist das Rezidivrisiko geringer als bei dem Vorliegen von epithelhaltigem Muzin (22,2 % vs. 70,3 %) (65). Kann eine vollständige Resektion des Primarius sowie des Muzins erreicht werden, kann die aktuelle Datenlage keine Empfehlung für/ gegen eine Zytoreduktion und HIPEC abgeben und es kann der Verzicht auf eine Zytoreduktion und HIPEC erwogen werden und unmittelbar mit der Nachsorge begonnen werden.

Empfehlung 20	
Bei intraoperativem Nachweis von intraperitonealem Muzin, soll eine repräsentative Probe zur histopathologischen Untersuchung auf Zellularität entnommen werden.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Wie in Empfehlung 18 beschrieben, ist die Rezidivrate bei dem Vorliegen von intraperitonealem Muzin höher als bei azellulärem Muzin. Daher scheint bei azellulärem Muzin der Verzicht auf eine HIPEC gerechtfertigt.

Um diese Entscheidung treffen zu können, muss eine repräsentative Probe des Muzins vorliegen.

Im Rahmen eines intraoperativen Schnellschnittes, gerade bei großen Mengen an Muzin, kann eine sichere Aussage über die Zellularität des Muzins kaum getroffen werden. Realistisch ist die Beurteilung des Muzins aber in dem Fall, dass bei dem Verdacht auf eine Appendizitis/ andere abdominelle Pathologie eine Laparoskopie erfolgt und ein Tumor der Appendix diagnostiziert wird mit umgebendem oder distantem Muzin. In diesem Fall soll die Asservierung von Muzin zur histopathologischen Untersuchung auf Muzin erfolgen. Kann ebenfalls die sichere und vollständige Resektion des Primarius und sowie des Muzins durchgeführt werden, sollte auch dies erfolgen (siehe auch Empfehlung 17).

Weitere Therapieoptionen:

Bidirektionale Therapie

Bei der bidirektionalen Therapie wird parallel die intravenöse Applikation von Chemotherapeutika zur HIPEC durchgeführt.

Auch die bidirektionale Therapie wie beispielsweise von Andréasson et al. und Narasimhan et al. berichtet wurde nicht separat analysiert (74,79).

Aufgrund fehlender Studien kann keine Empfehlung für oder gegen eine bidirektionale Therapie ausgesprochen werden.

EPIC (early postoperative intraperitoneal Chemoperfusion)

Als EPIC wird die postoperative, normotherme intraperitoneale Chemoperfusion beschrieben, die in der Regel nach einer Zytoreduktion und HIPEC durchgeführt wird. Im Rahmen des operativen Eingriffes werden Drainagen eingelegt, über die postoperativ (meist Beginn der Behandlung am Folgetag) die normotherme Chemoperfusion appliziert wird (74–76).

Die Studie von Chua et al. (76) berichtet, dass durch eine EPIC eine Verbesserung des Gesamt-Überlebens erzielt werden kann (s.o.). In der Arbeit von Soucisse et al. konnte am Patientenkollektiv von 76 Patienten kein Überlebensvorteil durch die EPIC gezeigt werden (88).

Aufgrund fehlender weiterer Studien kann keine Empfehlung für oder gegen eine EPIC abgegeben werden.

PIPAC

Die PIPAC (pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy) beschreibt die intraperitoneale Applikation von Chemotherapeutika (meist Cisplatin und Doxorubicin) über eine Kontrastmittelinjektorpumpe, wodurch ein Aerosol entsteht. Die PIPAC erfolgt im Rahmen einer Laparoskopie und wird meist für 30 Minuten intraabdominell appliziert (89,90).

Daten zu einer PIPAC-Therapie bei PMP-Patienten sind rar und in Studien sind insgesamt nur 9 Patienten beschrieben, die eine PIPAC bei einem PMP erhielten. Eine separate Analyse des Outcomes je nach Tumorentität ist jeweils nicht beschrieben (89,91–93).

Eine Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer PIPAC-Therapie kann nicht abgegeben werden.

Systemische Chemotherapie

Chua et al. beschreiben die systemische Chemotherapie als separaten negativen Faktor, der das 5- und auch 10-Jahres-Überleben signifikant negativ beeinflusst (5-JÜR 77 % vs. 52 % bzw. 10-JÜR 62 % vs. 34 %). Medikamente, Dosierungen und Anzahl der Zyklen sind nicht beschrieben (76). In einer Studie mit 20 Patienten mit entweder einem Rezidiv-PMP oder einem irresektablen PMP wurde eine Chemotherapie mit FOLFOX-4 verabreicht. Innerhalb des Follow-up Intervalls von 18 Monaten sind 4 Patienten (20 %) verstorben und 75 % hatten einen Krankheitsfortschritt. Das mediane Gesamt-Überleben lag bei 26,2 Monaten (94).

In einer Phase-II Studie mit Mitomycin und Capecitabin an 39 Patienten konnte durch die systemische Chemotherapie bei 15 Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung oder eine Reduktion der Tumorabsiedlungen erreicht werden. Das 2-Jahres krankheitsabhängige Überleben wurde mit 61 % beschrieben (95).

In der Arbeit von Shapiro et al. wurde bei 186 Patienten meist eine 5-FU basierte Chemotherapie verabreicht. Das 3-Jahres-Überleben wurde mit 58,1 % beschrieben. Patienten, die vor der systemischen Chemotherapie eine HIPEC erhielten, hatten ein signifikant besseres Outcome (3-Jahres-Überleben: 73,4 % vs. 50,6 %) (96).

In einer italienischen Studie haben 23 Patienten mit einem irresektablen Rezidiv-PMP Capecitabin und Cyclophosphamide erhalten. Das 1-Jahres-Überleben ist mit 73,7 % beschrieben (97).

Eine Empfehlung für oder gegen die Durchführung einer systemischen Chemotherapie als neoadjuvante oder adjuvante Therapie kann aufgrund der momentan vorliegenden Datenlage nicht abgegeben werden.

Empfehlung 21	
Wenn bei dem Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei keine vollständige Zytoreduktion möglich ist, kann eine Tumorreduktion / ein Tumor-Debulking bei symptomatischen Patienten (z. B. Stenose-Symptomatik/ Kompressionsbeschwerden) erwogen werden.	↔
Statement: Eine Verlängerung des symptomfreien Überlebens oder Gesamtüberlebens durch eine HIPEC kann anhand der aktuellen Literatur nicht belegt werden.	
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Prinzipiell soll die vollständige Zytoreduktion (siehe Empfehlung 18) (CC-0-, allenfalls CC-1-Situation) mit anschließender HIPEC angestrebt werden, um das bestmögliche Langzeitüberleben zu gewährleisten (61,98). In dem Wissen, dass das Tumor-Debulking im Vergleich zur vollständigen Zytoreduktion und HIPEC ein signifikant schlechteres Langzeitüberleben bietet, aber dennoch einen hoch invasiven Eingriff darstellt, sollte dies ausschließlich beim symptomatischen Patienten durchgeführt werden. Typische Symptome bei dem Vorliegen eines PMP können sein: Bauchumfangszunahme, abdominelle Schmerzen, kompressionsbedingte Anorexie und/oder Malnutrition, gastrointestinale Passagestörungen oder respiratorische Einschränkungen (99).

Die vollständige Zytoreduktion kann entweder tumorbedingt, patientenbedingt oder bei fehlender Expertise der behandelnden Ärzte nicht möglich sein. Eine tumorbedingte Irresektabilität zeigt sich häufig erst intraoperativ, auch wenn präoperative Bildgebungen bereits Hinweise hierfür liefern können.

Patientenabhängige Faktoren, die eine vollständige Zytoreduktion verhindern, fallen in der präoperativen Diagnostik auf. In einigen der unten aufgeführten Studien wurde beispielsweise ab einer gewissen Altersgrenze keine Zytoreduktion +/- HIPEC durchgeführt (z. B. Funder et al. >75 Jahre). Dies muss kritisch hinterfragt werden und vielmehr das biologische Alter und die Belastbarkeit, z. B. gemessen an dem Karnofsky-Index (100) oder dem ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) (101) beurteilt werden. Eine spanische Arbeitsgruppe konnte an ihrem Kollektiv zeigen, dass auch eine Zytoreduktion und HIPEC bei Patienten in höherem Lebensalter (>75 Jahre) einen Eingriff mit vertretbarer Morbidität, Mortalität und zufriedenstellendem Langzeitüberleben darstellt (102).

Im Gegensatz zum Adenokarzinom des Magens bei dem eine Zytoreduktion und HIPEC nur bei limitierter Peritonealkarzinose ($PCI < 6$) empfohlen wird (103), gibt es bei dem PMP auf dem Boden einer LAMN keinen „Cut-off-Wert“ des PCI, ab dem eine Zytoreduktion nicht mehr durchgeführt werden kann oder soll.

Wie in Empfehlung 12 erläutert, ist anhand anderer Tumore ein besseres Outcome in Zentren mit hoher Expertise beschrieben. Dieses Ergebnis scheint, gerade bei so seltenen Tumoren wie LAMN und dem PMP, die eine hohe operative Expertise bedürfen, übertragbar und befürwortet nochmals die Behandlung dieser Patienten in Kliniken, die über eine ausreichende Expertise verfügen.

Andréasson et al. haben bei 40 Patienten das Tumor-Debulking durchgeführt und bei 7 hiervon eine HIPEC. 31 der 40 Patienten erhielten eine sequentielle intraperitoneale Chemotherapie (SPIC, Kombination aus postoperativer intraperitonealer Chemoperfusion und systemischer Chemotherapie) (74).

In der Arbeit von Chua et al. wurde bei 17 % der Patienten ($n = 239$) ein Tumor-Debulking (CC-2/CC-3) durchgeführt. Von insgesamt 2298 Patienten erhielten 2054 eine HIPEC, sodass davon auszugehen ist, dass auch bei einigen Patienten in der Debulking-Gruppe eine HIPEC durchgeführt wurde. Die 5-Jahres-Überlebensrate bei den Patienten, die ein Tumor-Debulking erhielten, wurde mit 24 % angegeben (98).

Dayal et al. berichten von 205 Patienten, die das Tumor-Debulking erhalten haben, bei 129 Patienten wurde zusätzlich eine HIPEC durchgeführt. Der Hauptgrund für die Durchführung der HIPEC waren große Mengen an Aszites präoperativ, die durch die HIPEC postoperativ verhindert werden sollten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 30 % (104).

Delhorme et al. beschreiben in ihrer Kohorte mit 39 Patienten einen medianen PCI von 32. Alle Patienten litten präoperativ unter Beschwerden wie Anorexie, abdominalen Schmerzen, Dyspnoe oder Aszites. 18 Monate nach dem Tumor-Debulking (ohne HIPEC) waren 50 % der Patienten vollständig beschwerdefrei. Die Patienten bei denen > 80 % der Tumorlast entfernt wurde, waren signifikant länger asymptomatisch (23,6 vs. 19,9 Monate, $p = 0,81$). Das mediane progressionsfreie Überleben wurde mit 20 Monaten angegeben (105).

Eine dänische Studie an PMP-Patienten, bei denen keine vollständige Zytoreduktion und HIPEC möglich war ($n = 25$), hat bei diesen Patienten das palliative Tumor-Debulking durchgeführt. Bei allen Patienten ist eine Omentektomie erfolgt, bei 12 Patienten eine Appendektomie und bei zwei Patienten die Ileozökalresektion. Zudem erhielten weitere Patienten eine Hemikolektomie rechts ($n = 1$), Dünndarmresektion ($n = 1$), die Salpingektomie ($n = 1$), eine Ovariectomie ($n = 2$) eine Peritonektomie ($n =$

1), eine Splenektomie (n = 1) und die Evakuation von Muzin (n = 2). 74 % der Patienten erhielten postoperativ eine Chemotherapie. Das mediane Überleben lag bei 3,0 Jahren, eine 5-Jahres Überlebensrate ist nicht angegeben (106).

In einer finnischen Studie erhielten die Patienten nur eine HIPEC, wenn eine vollständige Zytoreduktion erreichbar war (CC-0/CC-1), bei 20 Patienten wurde daher ausschließlich ein Tumor-Debulking durchgeführt (107), das mediane Überleben ist nicht beschrieben (107).

Ma et al. haben in einer Propensity Score-Matched Studie 106 Patienten mit CC-0-/CC-1-Resektionen mit 106 CC-2-/CC-3-Resektionen verglichen. Signifikant mehr Patienten der Debulking-Gruppe erlitten postoperativ Major-Komplikationen (n = 11 vs. n = 25; p = 0,017). Das 5-Jahres-Überleben in der Tumor-Debulking-Gruppe wurde mit 36,6 % angegeben im Vergleich zu 63,3 % in der Zytoreduktionsgruppe (87).

Alle genannten Studien haben gemeinsam, dass nicht nur Patienten mit einem PMP auf dem Boden einer LAMN eingeschlossen wurden, sondern z. T. auch Patienten mit einem Adenokarzinom der Appendix in die Analyse inkludiert waren.

In kleinen Fallserien konnte an anderen Tumoren (v. a. Magen- und Kolonkarzinom) gezeigt werden, dass eine HIPEC die Bildung von malignem Aszites bei einer Peritonealkarzinose reduzieren kann (108,109). An LAMN und dem konsekutivem PMP wurde dies bisher nicht nachgewiesen.

Insgesamt kann man an den Studien ablesen, dass das Tumor-Debulking beim irresektablen PMP eine Symptomlinderung bringt. Ob ein Anstieg des krankheitsfreien Überlebens oder aber eine bessere Symptomkontrolle durch eine intraperitoneale Chemoperfusion erreicht werden kann, kann anhand der aktuellen Literatur nicht beurteilt werden. Die genannten Studien sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Eine jüngst publizierte Studie hat als alternativen Therapieansatz bei Patienten die als irresektabel eingestuft wurden, zunächst die Eviszierung mit anschließender postmortaler Transplantation (Magen, Duodenum, Pankreas, Dünndarm und Colon ascendens) durchgeführt. Patienten mit einem PMP und einem PCI von mindestens 30 und dem Unvermögen, sich enteral suffizient zu ernähren, wurden eingeschlossen. 2 Patienten verstarben innerhalb eines Monats nach dem Eingriff und 91 % der Patienten erlitten ein Rezidiv (im Durchschnitt 363 Tage nach dem Eingriff). Trotz

dieser ernüchternden Ergebnisse war ein Großteil der Patienten zumindest zeitweise unabhängig von parenteraler Ernährung (110). Auch wenn es für diese Therapie aktuell außerhalb von Studien keine Empfehlung abgegeben werden kann, zeigt es, dass weitere Therapieoptionen erforscht werden, um künftig auch das bisher irresektable PMP behandeln zu können.

Tabelle 10 Langzeitüberleben nach Tumor-Debulking

Autor	Patientenzahl	Überleben	HIPEC
Andréasson et al. (74)	40	40 % 5-JÜR	7/ 40 HIPEC 31/40 SPIC
Ansari et al. (75)	242	39,2 % 5-JÜR	z. T. HIPEC
Chua et al. (98)	239	24 % 5-JÜR	z. T. HIPEC
Crawford et al. (85)	13	32 % 5-JÜR	Keine HIPEC
Dayal et al. (104)	205	30 % 5-JÜR	HIPEC 129/205
Delhorme et al. (105)	39	46 % 5-JÜR	Keine HIPEC
Funder et al. (106)	25	Medianes Überleben: 3,0 Jahre	Keine HIPEC
Järvinen et al. (107)	20	Nicht angegeben	Keine HIPEC
Ma et al. (87)	106	36,6 % 5-JÜR	6/106 HIPEC
Narasimhan et al. (79)	47	Signifikant geringeres Überleben im vgl. zur Zytoreduktion/ HIPEC; keine definitiven Zahlen angegeben	7/47 HIPEC
Rout et al. (111)	37	48 % 3-JÜR	4/ 37 HIPEC

Empfehlung 22	
Bei dem Vorliegen eines Pseudomyxoma peritonei soll intraoperativ der Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker (PCI) erhoben werden sowie nach erfolgter Zytoreduktion der Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score).	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Mit der Erhebung des „Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker“ (PCI) kann die Ausprägung eines PMP standardisiert quantifiziert werden. Der Peritonealkarzinose-Index teilt das Abdomen in 13 anatomische Regionen ein (Abbildung 3 und Tabelle 11) mit separater Angabe des lokalen Tumorzentrums (0-3 Punkte) (Tabelle 12). So kann ein maximaler Punktwert von 39 erreicht werden. In Analogie zum PCI soll nach erfolgter Zytoreduktion der Completeness of Cytoreduction Score (CC-Score) erhoben werden, um quantitativ zu beschreiben, ob eine vollständige Zytoreduktion erfolgt ist. Als vollständige Zytoreduktion gilt ein CC-Score von 0 und 1 (siehe Tabelle 13) (112). Beide Scores dienen zudem dazu, die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit besser abzuschätzen (113,114).

Der PCI ist nicht spezifisch für das PMP entwickelt worden, sondern generell für peritoneale Metastasen (112,115).

Abbildung 2 Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker

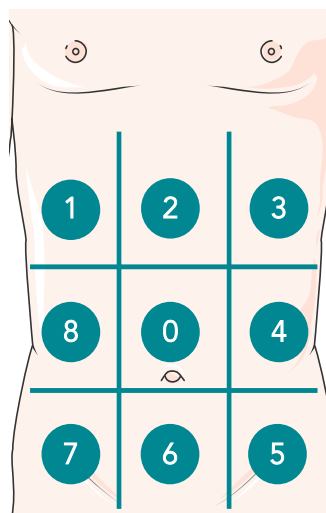


Tabelle 11 Areale 9-12 des Peritonealkarzinose-Index nach Sugarbaker (PCI)

Areal	Beschreibung
9	Proximales Jejunum
10	Distales Jejunum
11	Proximales Ileum
12	Distales Ileum

Tabelle 12 Punktevergabe des Peritonealkarzinose-Index

Punkt	Beschreibung
0	Keine Peritonealkarzinose
1	Peritonealkarzinose < 0,5 cm
2	Peritonealkarzinose 0,5 – 5 cm
3	Peritonealkarzinose >5 cm

Tabelle 13 Completeness of Cytoreduction Score

Score	Definition
CC-0	Keine Peritonealkarzinose verblieben
CC-1	Peritonealkarzinose < 0,25 cm verblieben
CC-2	Peritonealkarzinose > 0,25- 2,5 cm verblieben
CC-3	Peritonealkarzinose > 2,5 cm verblieben

Empfehlung 23	
Bei Patientinnen mit einem Pseudomyxoma peritonei und Befall von Uterus und/oder Adnexen soll die Therapieplanung in Kooperation mit einem Gynäko-Onkologen erfolgen. Hier sind neben onkologischen Aspekten auch endokrine Funktionen inklusive fertilitätserhaltende Optionen zu berücksichtigen.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

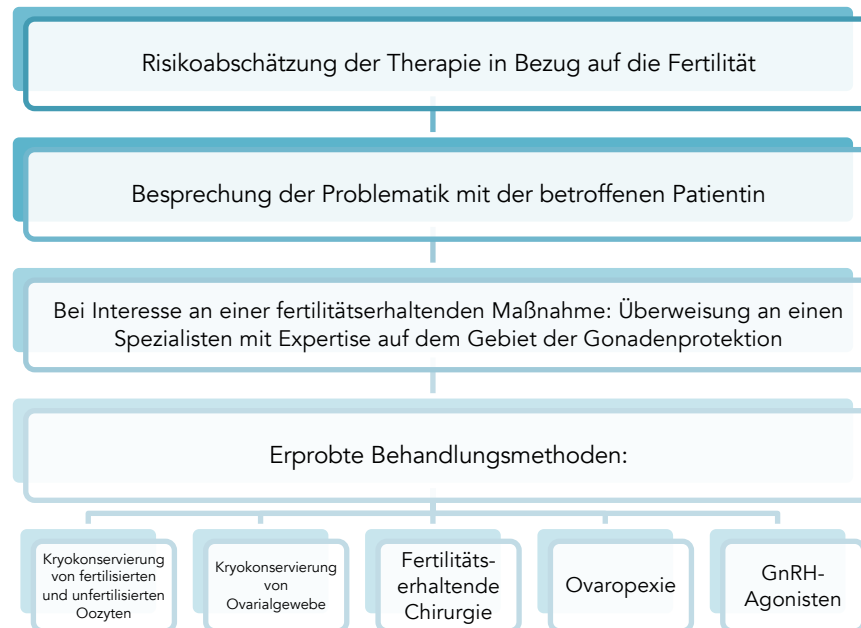
Auch wenn das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose von LAMN / einem PMP bei circa 62 Jahren liegt, kommt die Erkrankung auch bei jüngeren Patienten und Kindern vor (1) und damit bei einem Patientenkollektiv, bei dem zum Diagnosezeitpunkt ein Kinderwunsch vorliegt oder ein künftiger Kinderwunsch nicht ausgeschlossen ist. Während eine alleinige Appendektomie in der Regel keinen Einfluss auf die Fertilität hat, können 3 Aspekte der Therapie des PMP die Fertilität einschränken / eine Patientin infertil machen (62):

1. Adhäsionen im kleinen Becken durch die Peritonektomie mit reduzierter Tubenmotilität
2. Möglicher toxischer Einfluss der regionalen Chemotherapie (HIPEC) auf die Gonaden
3. Notwendigkeit der Hysterektomie und/oder bilateralen Salpingo-Ovarektomie zu dem Erreichen einer Tumorfreiheit

Vor einer potenziell die Fertilität beeinflussenden Therapie soll mit den Patientinnen besprochen werden, ob ein Kinderwunsch aktuell oder ggf. zu einem späteren Zeitpunkt vorliegt. Falls dies der Fall ist, soll den Patientinnen die Möglichkeit für fertilitätserhaltende Maßnahmen eingeräumt werden, auch wenn dies den Zeitpunkt der Zytoreduktion und HIPEC verschiebt. Da LAMN bzw. das PMP langsam wachsende Erkrankungen sind, scheint dies gerechtfertigt.

In der Version 1 der S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ (aktuell in Überarbeitung, Stand 01/2024) (116) wird eine regionale Chemotherapie (HIPEC) nicht adressiert. Generelle fertilitätserhaltende Maßnahmen vor der Applikation von (potenziell) gonadotoxischen Wirkstoffen bzw. bei Tumorerkrankungen sind gemäß der Empfehlung der Leitlinien in Abbildung 4 dargestellt.

Abbildung 3 Empfehlungen zum allgemeinen Fertilitätserhalt bei gonadotoxischer Therapie bei postmenarchalen Mädchen und Frauen (gemäß der S2k-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“).



Im Folgenden wird auf die drei fertilitätseinschränkenden Aspekte einzeln eingegangen:

1. Mögliche Adhäsionen durch die Peritonektomie im Unterbauch und hierdurch bedingte Tubenmotilitätseinschränkungen (62) können schwer prädiktiert oder beeinflusst werden. Die Patientinnen sollen präoperativ über das mögliche Auftreten und auf den möglichen Einfluss auf die Fertilität aufgeklärt werden.

2. Der Einfluss der regionalen Chemotherapie (HIPEC) auf die Gonaden ist nicht abschließend untersucht. In einer 2020 publizierten systematischen Literatur-Recherche und Meta-Analyse wurden insgesamt 7 Studien detektiert (2 Fallserien, 5 Fallberichte) mit insgesamt 14 beschriebenen Schwangerschaften nach Zytoreduktion und HIPEC. 9 der 14 Patientinnen wurden aufgrund eines PMP behandelt. 12 der beschriebenen Schwangerschaften waren spontan und 2 sind durch eine in-vitro Fertilisation (IVF) entstanden. Die Schwangerschaften entstanden 9-80 Monate nach erfolgter Zytoreduktion und HIPEC (Mittelwert 29,5 +/- 20,3 Monate). Aufgrund der Reduktion der Rezidivrate nach den ersten 2-3 Jahren, schlussfolgern die Autoren, dass eine Schwangerschaft 24 Monate nach erfolgter Zytoreduktion und HIPEC sicher scheint (117).

Violette et al. haben in ihrer Studie mit 21 Patientinnen nach Zytoreduktion und HIPEC hingegen keine Schwangerschaften beobachten können. Bei 65 % der Patientinnen

wurde eine Hysterektomie zum Erreichen der Tumorfreiheit durchgeführt, aber nur 29 % der Patientinnen wurden prätherapeutisch auf fertilitätserhaltende Maßnahmen hingewiesen und nur 14,3 % wurden bei einem Spezialisten vorstellig (118).

In der Studie von Ortega-Deballon et al. (die in der oben genannten Meta-Analyse inkludiert ist) wurde von 2 Patientinnen berichtet, die nach der Diagnose eines PMP schwanger wurden und erst nach der Geburt die Zytoreduktion und HIPEC durchführen ließen. Während der Schwangerschaften wurde ein möglicher Progress des PMP engmaschig sonographisch und mittels MRT kontrolliert und beide Patientinnen gebaren gesunde Kinder. Eine weitere Patientin konnte ihren Kinderwunsch nach Eizellentnahme durch eine Leihmutter erfüllen (62).

Sheehan et al. haben in ihrer Studie 4 Patientinnen mit einem PMP detektiert, die prämenopausal waren und einen Kinderwunsch hatten. Anstelle einer Zytoreduktion und HIPEC wurde bei diesen Patientinnen eine laparoskopische Appendektomie (mit dem Nachweis einer LAMN) sowie die Entfernung des Muzins und anschließende Lavage des Unterbauches durchgeführt. Makroskopisch war bei allen Patientinnen kein Tumor mehr nachweisbar. Im weiteren Verlauf gebaren alle 4 Patientinnen gesunde Kinder, und im Nachsorge-Intervall von 12-29 Monaten kam es zu keinem radiologischen/biochemischen Rezidiv (119). Bei bestehendem Kinderwunsch scheint auch dieser Therapieansatz eine Möglichkeit zu sein.

Außer der Studie von Violette et al. (118), in der es zu keiner Schwangerschaft kam, und der Arbeit von Sheehan et al., in der alle Patientinnen schwanger wurden, hat keine der genannten Studien untersucht, wie viele Patientinnen einen unterfüllten Kinderwunsch hatten. Es wurden lediglich die erfolgreichen Schwangerschaften beschrieben (62,117).

3. Der Aspekt der „fertilitätserhaltenden Chirurgie“ (116,119) soll prätherapeutisch mit den betreffenden Patientinnen besprochen werden. In einigen Fällen ist eine vollständige Zytoreduktion (CC-0-/CC-1-Situation) nur durch die Hysterektomie und/ oder (bilaterale) Salpingo-Ovarektomie erreichbar. Es muss evaluiert werden, ob der Kinderwunsch der Patientin überwiegt und die weitere Therapie gemäß dieser Entscheidung geplant wird, auch wenn dies bedeutet keine vollständige Zytoreduktion zu erreichen.



Auch wenn LAMN bzw. ein PMP bei Kindern sehr selten sind, ist der jüngste Patient in einer deutschen Register-Studie mit 11 Jahren beschrieben (1). Eine detaillierte Beschreibungen eines Kindes mit LAMN ist bisher nur einem Fallbericht zu entnehmen (82). Auch wenn die Literatur damit äußerst spärlich ist, heißt es dennoch, dass LAMN/PMP bei Kindern vorkommen und in Einzelfällen auch durch die Therapie eine Fertilitätseinschränkung möglich ist. Die Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ (116) befasst sich in Kapitel 8 spezifisch mit dem Fertilitätserhalt bei Kindern. Die Therapieplanung sollte in diesen Sonderfällen mit ausgewiesenen Experten auf dem Gebiet erfolgen.

Empfehlung 24	
Bei Patienten (m/w/d) ohne Befall des Genitales, bei denen eine HIPEC geplant ist, soll die Vorstellung in der Reproduktionsmedizin angeboten werden.	↑↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Unabhängig des biologischen Geschlechts ist der Einfluss der HIPEC auf die Reproduktionsfähigkeit (wie in Empfehlung 23 erläutert) nicht abschließend untersucht. So wurde in den vorliegenden Studien bisher kein negativer Einfluss der HIPEC auf die Spermiogenese beschrieben, aber es kann nicht ausgeschlossen werden. Daher soll Patienten, die einen Kinderwunsch haben oder wenn zu einem späteren Zeitpunkt ein Kinderwunsch wahrscheinlich scheint, die Vorstellung in der Reproduktionsmedizin in jedem Falle angeboten werden, um Möglichkeiten des Fertilitätserhalts zu evaluieren.

Auch Faktoren der LAMN-/ PMP-Therapie, die die Fertilität bei Männern negativ beeinflussen können, wie eine Rektumresektion, die eine Ejakulationsstörungen als Folge haben kann, sollten hierbei in Betracht gezogen werden (41,120). Die Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ geht auch auf dieses Patientenkollektiv ein und gibt Empfehlungen zum Fertilitätserhalt ab (116).

11.5. Ausgewählte Operative Eingriffe

Appendektomie

Die Appendektomie ist der am häufigsten durchgeführte Eingriff bei lokal begrenzter LAMN und ist die Therapie der Wahl, wenn eine vollständige Tumoresektion durch sie möglich ist und kein PMP vorliegt.

Prinzipiell kann die Appendektomie laparoskopisch erfolgen, solange hierbei sicher eine Perforation verhindert werden kann. Während kleine Tumore z. T. während des operativen Eingriffes nicht auffallen und sicher laparoskopisch reseziert werden können, soll bei großen Tumoren mit höherer Perforationsgefahr großzügig die Konversion auf einen offenen operativen Eingriff erfolgen.

Die „radikale Appendektomie“ wurde von González-Moreno und Sugarbaker geprägt und beschreibt die en-bloc Resektion der Appendix sowie der Mesoappendix mit den enthaltenden Lymphknoten. Zudem kann in einigen Fällen die Zökalpolresektion notwendig sein um eine vollständige Tumorfreiheit zu erreichen (121).

(Onkologische) Hemikolektomie rechts

Im Gegensatz zu Adenokarzinomen des Kolons, bei dem eine onkologische Resektion unter Mitnahme des jeweiligen Lymphabflussgebietes die Therapie der Wahl darstellt (41), sind bei LAMN und dem konsekutiven PMP keine Lymphknotenmetastasen beschrieben (7,26,28). Daher ist bei LAMN und dem konsekutiven PMP prinzipiell keine onkologische Hemikolektomie rechts indiziert. Eine Ausnahme ergibt sich, wenn die Hemikolektomie für die vollständige Zytoreduktion notwendig ist oder eine schwere Appendizitis mit Peritonitis und Affektion des Kolon ascendens bedingt ist.

Peritonektomie

Die Technik der Peritonektomie wurde bereits vor mehr als 20 Jahren von Paul Sugarbaker beschrieben (122) und ist weiterhin die Therapie der Wahl bei von PMP befallenem Bauchfell.

Ob eine prophylaktische Peritonektomie von makroskopisch tumorfreiem Bauchfell einen Vorteil bringt, wurde bisher nicht separat analysiert, sodass diesbezüglich keine Empfehlung abgegeben werden kann.

8. Nachsorge

Die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit (im Sinne der Entstehung eines PMP) ist abhängig vom Tumorstadium und der erfolgten Therapie. In der Literatur ist sie mit 0-30 % beschrieben. Auch wenn es zu einem Rezidiv kommt, ist bei adäquater Therapie das Langzeitüberleben exzellent. Es ist wichtig, dass ein mögliches PMP frühzeitig erkannt wird und sich somit in einem resektablen Stadium befindet. Dieses Kapitel geht auf Nachsorge-Modalitäten ein und stellt zudem ein (bisher nicht validiertes) Nachsorge-Schema zur Verfügung, an dem sich die Nachsorge orientieren kann.

Empfehlung 25	
In der Nachsorge von Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix oder einem Pseudomyxoma peritonei sollte die Bestimmung der Tumormarker CEA, CA19-9 und CA 125 erfolgen.	↑
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Wie bereits im Kapitel Diagnostik, Empfehlung 8 erwähnt, haben die Tumormarker in der Diagnostik aber auch in der Nachsorge nicht den Anspruch der Diagnosestellung oder der sicheren Prädiktion eines Rezidivs. Auch ist bisher kein Tumormarker beschrieben, der spezifisch bei LAMN/ PMP erhöht ist. Als Verlaufsmarker ist die Bestimmung von CEA, CA 19-9 und CA 125 aber sinnvoll, insbesondere wenn präoperativ ein erhöhter Wert vorlag.

Präoperativ erhöhte Tumormarker sind prognostisch mit einem erhöhten Rezidiv-Risiko und einem kürzeren krankheitsfreien Überleben verbunden (37,39,40,75). In den Arbeiten von Carmignani et al. (37), Solomon et al. (38), Xiao et al. (27) und Taflampas et al. (39) waren die Tumormarker CEA, CA19-9 und/ oder CA 125 tendenziell mit einer höheren Tumormasse, also dem Vorliegen eines PMP assoziiert.

Die Bestimmung der genannten Tumormarker kann bei unklaren oder dezenten Veränderungen in der Schnittbildgebung zusätzliche Informationen im Rahmen der Nachsorge bringen.



Da bei Kindern eine Blutentnahme bzw. die Anlage einer Venenverweilkanüle Stress auslösen oder sogar traumatisch wirken kann (123), soll die Blutentnahme zur Bestimmung der Tumormarker gemeinsam mit der Anlage eines peripheren Venenzugangs zur Applikation des intravenösen Kontrastmittels bei der Durchführung der MRT-Untersuchung erfolgen. Eine additive Venenpunktion für die Bestimmung der Tumormarker sollte, wenn möglich, vermieden werden.

Empfehlung 26	
In der Nachsorge von Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix oder einem Pseudomyxoma peritonei sollte eine Schnittbildgebung erfolgen.	↑
Wenn keine Kontraindikation hierfür vorliegen, sollte vorzugsweise eine kontrastgestützte MRT-Abdomen-Becken Untersuchung mit zusätzlicher Diffusionswichtung durchgeführt werden.	↑
Alternativ kann eine kontrastmittelgestützte CT-Abdomen-Becken Untersuchung erfolgen.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Die meisten Studien die das Follow-up beschreiben haben Patienten untersucht, bei denen ein PMP vorlag und die Nachsorge nach erfolgter Zytoreduktion und HIPEC durchgeführt wurde. Hier wurde meist, wie bereits im Kapitel Diagnostik (Empfehlung 6) erwähnt, als bildgebende Modalität ein CT des Abdomens initiiert.

Tiselius et al. hingegen haben 41 Patienten untersucht, bei denen eine LAMN vorlag, teils mit Perforation (n = 12) und ein Patient mit einem lokalisiertes PMP. Die Nachsorge bestand aus halbjährlichen CT-Abdomen Untersuchungen, für die ersten 2 Jahre postoperativ. Hierbei wurde kein Rezidiv beobachtet und auch in der weiteren Nachsorge (Mittelwert: 5,1 Jahre) kam es zu keinem Rezidiv (43).

Govaerts et al. haben 2018 die bis dato größte unizentrische Studie publiziert, die alle Patienten einschloss, die aufgrund eines PMP die Zytoreduktion und HIPEC erhielten. So wurden insgesamt 775 Patienten eingeschlossen, von denen 615 (79,4 %) ein low-grade PMP aufwiesen. Als Nachsorge wurden jährliche CT-Abdomen-Untersuchungen durchgeführt sowie die Bestimmung der Tumormarker. Anhand der Ergebnisse empfehlen die Autoren die Nachsorge jährlich für 6 Jahre durchzuführen und anschließend 8, 11, 15 und 20 Jahre nach erfolgter Operation (61).

Auch Lord et al. haben in Ihrer Studie an ihrer Kohorte mit 512 Patienten (PMP durch jegliche muzinöse Appendixneoplasien) jährliche CT-Untersuchungen für 10 Jahre durchgeführt. Im Durchschnitt kam es 26,3 Monate nach erfolgter Resektion zu einem Rezidiv (124).

Auch wenn die CT-Untersuchung in den meisten Studien verwendet wird, gibt es keine Evidenz dafür, dass eine MRT-Abdomen Untersuchung der CT-Diagnostik unterlegen ist. Vielmehr ist durch die ausbleibende Strahlenexposition die MRT-Untersuchung zu favorisieren, solange keine patientenbezogenen Kontraindikationen vorliegen. Zur besseren Detektion von Rezidiven und muzinösen Tumoren sollte die MRT-Untersuchung kontrastgestützt erfolgen. Zusätzlich sollte zur Verbesserung der Sensitivität eine diffusionsgewichtete Bildgebung bei der MRT durchgeführt werden (125,126).

Bei Kontraindikationen zur MRT kann in diesen Fällen eine kontrastgestützte CT-Abdomen/ Becken Untersuchung durchgeführt werden.



Bei Kindern / pädiatrischen Patienten soll die Durchführung einer CT-Untersuchung im Rahmen der Nachsorge vermieden werden. Bei dem Vorliegen von absoluten Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT-Diagnostik soll stattdessen auf eine Ultraschall-Untersuchung des Abdomens durch einen zertifizierten und erfahrenen Untersucher zurückgegriffen werden.

Empfehlung 27	
In der Nachsorge von LAMN/ PMP-Patienten soll auf die Durchführung von Früherkennungs-/Vorsorge-Koloskopien zur Detektion eines kolorektalen Karzinoms hingewiesen werden.	↑↑
Statement: Bei asymptomatischen Patienten, die sich in der Nachsorge nach einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix/ einem Pseudomyxoma peritonei befinden, gibt es keine Evidenz für die Durchführung einer Früherkennungs-/Vorsorge-Koloskopien vor dem 50. Lebensjahr.	
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Wie bereits im Kapitel Diagnostik (Empfehlung 9) beschrieben, haben die Studien von Tiselius et al. und Smeenk et al. eine erhöhte Inzidenz von kolorektalen Neoplasien

(20 % bzw. 13 %) bei LAMN-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung beschrieben (43,44). In weiteren Fallserien hingegen konnte diese Beobachtung nicht bestätigt werden (23,127,128).

Gemäß den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Empfehlung 4.1) sollte bei der asymptomatischen Bevölkerung ab 50 Jahren mit der Vorsorge bzw. Früherkennung von kolorektalen Karzinomen begonnen werden. Die höchste Sensitivität besitzt hierbei die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie (41). Die Inzidenz des KRK steigt ab dem 50. Lebensjahr deutlich an, sodass die S3-Leitlinie nach Evaluation der Evidenz den Beginn der Vorsorge/Früherkennung ab diesem Zeitpunkt gewählt hat. LAMN können in jedem Lebensalter auftreten, allerdings sind sie gehäuft bei Patienten ab der 5. Lebensdekade beschrieben und das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt bei circa 62 Jahren (1).

Für eine Überschneidung in der Pathophysiologie des KRK und LAMN liegt bisher keine Evidenz vor, sodass bei LAMN-Patienten keine Empfehlung zur Durchführung einer Vorsorge-Koloskopie außerhalb des in der S3-Leitlinie benannten Vorsorge-Intervalls abgegeben werden kann. Diese Empfehlung gilt ausschließlich für asymptomatische Patienten.

Empfehlung 28	
Die Nachsorge von Patienten mit einer low-grade muzinösen Neoplasie der Appendix oder einem Pseudomyxoma peritonei sollte über 5 Jahre in 6 Monats-Intervallen erfolgen.	↑
Im Individualfall kann die Nachsorge verlängert werden.	↔
Konsensstärke: 100 %	

Erläuterung:

Wie auch bei vielen anderen Aspekten der LAMN-Therapie und -Nachsorge fehlen bisher zur Dauer der Nachsorge systematische Studien.

Govaerts et al. veröffentlichen in ihrer 2018 publizierte Arbeit mit 775 Patienten die an einem low-grade PMP operiert wurden ein Nachsorge-Schema über 20 Jahre, bestehend aus jährlichen CT-Abdomen Untersuchungen für die ersten 6 Jahre, anschließend im 8., 11., 15. und 20. Jahr. Zu jeder CT-Abdomen Untersuchung wurde zudem die Bestimmung der Tumormarker CEA, CA 19-9 und CA 125 durchgeführt. Alle 5 Jahre wurde zudem eine Koloskopie empfohlen. Basierend ist diese Empfehlung auf der Abnahme der Rezidivrate ab dem 5.-6. Jahr der Nachsorge, die in dieser Arbeit beschrieben wurde (61).

In einer kleineren Kohorte von 67 Patienten, bei denen eine LAMN mit M1a-PMP vorlag, haben Evans et al. ein Nachsorge-Schema implementiert, mit 6-monatigen CT-Abdomen Untersuchungen für die ersten 2 Jahre, jährlichen CT-Abdomen-Untersuchungen bis zum 5. Jahr und anschließend im 8. und 10. Jahr einem CT-Abdomen. Ergänzend wurden jeweils Tumormarker (CEA, CA 19-9 und CA 125) bestimmt. Nach 10 Jahren wurde die Nachsorge beendet. In ihrer Kohorte ist die Rezidiv-Rate mit 3 % beschrieben (113).

Solomon et al. haben 156 Patienten mit einem PMP auf dem Boden einer LAMN in ihrer Arbeit untersucht. Sie etablierten nach Zytoreduktion und HIPEC ein Nachsorge-Schema von 3-6 monatlichen CT- oder MRT-Abdomen-Untersuchungen für die ersten 2 Jahre und anschließend eine jährliche Bildgebung. Additiv zur Bildgebung wurden die Tumormarker CEA und CA 125 bestimmt. Die Rezidiv-Rate lag bei 14,7 %. Die Rezidive traten größtenteils in den ersten 3 Jahren der Nachsorge auf. Nach dem 5. Jahr der Nachsorge kam es zu keinem Rezidiv mehr, sodass die Nachsorge jenseits des 5. Jahres nur mit einem eingeschränkten Nutzen bewertet wurde (38).

Guaglio et al. haben in ihrer Arbeit Patienten untersucht, bei denen eine LAMN und allenfalls ein auf den rechten Unterbauch begrenztes PMP mit einem maximalen PCI von 3 vorlag und welche eine vollständige Zytoreduktion erhalten haben. Die Rezidiv-Rate wurde mit 4,9 % angegeben. Die Rezidive sind 18 bzw. 22 Monate nach der Primäroperation diagnostiziert worden. Die Nachsorge, bestehend aus einem CT-Abdomen und der Bestimmung der Tumormarker (CEA, CA 19-9, CA 125 und CA 15-3) wurde 3 Monate nach der Operation begonnen und anschließend alle 6 Monate für die ersten 5 Jahre durchgeführt, danach jährlich (129).

Auch in weiteren Arbeiten wurden ähnliche Nachsorge-Schemata wie die oben beschriebenen angewandt (114,130,131).

Anhand der oben genannten Publikationen ist in Tabelle 14 ein Vorschlag für ein Nachsorge-Schema mit halbjährlichen Untersuchungen für die ersten 5 Jahre abgebildet. Eine Verlängerung der Nachsorge ist individuell möglich.

Tabelle 14 Nachsorge-Schema

Monate	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Bildgebung*	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Tumormarker**	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

* MRT-Abdomen-Becken, bei bestehenden Kontraindikationen CT-Abdomen-Becken, bei pädiatrischen Patienten mit Kontraindikationen für ein MRT sollte eine Sonographie erfolgen

** CEA, CA 19-9, CA 125

9. Wichtige Forschungsfragen

LAMN und das konsekutive Pseudomyxoma peritonei sind schon seit dem 19. Jahrhundert bekannt und beschrieben. Während die Erkrankung lange Zeit als unheilbar galt, ist mit der Technik der vollständigen Zytoreduktion und HIPEC letztlich eine Therapieoption entwickelt worden, die ein exzellentes Langzeitüberleben bieten kann.

Dennoch fehlen randomisierte, kontrollierte Studien, in denen dieser Therapieerfolg belegt und in denen der Vergleich zu anderen Therapieoptionen bewertet werden kann. Dieser Mangel an qualitativ hochwertigen und vergleichbaren Studien ist nicht zuletzt der Seltenheit der Erkrankung geschuldet. Während der Großteil der Chirurgen in ihrem Berufsleben mit einer LAMN konfrontiert sein wird, sind es doch die Wenigsten, die häufig mit diesem Krankheitsbild in Kontakt kommen und somit ein Patientenkollektiv behandeln, welches sich für eine randomisiert, kontrollierte Studie anbietet.

Fallserien, entweder uni- oder multizentrisch, stellen die Basis dieser Leitlinie dar. Allerdings können viele Fragen anhand dieser Literatur nicht abschließend geklärt werden, sodass etwaige Empfehlungen diesbezüglich vermieden wurden oder aber als neutrale Empfehlung formuliert wurden.

Folgende Fragen sollen in den nächsten Jahren in Studien adressiert werden, um künftig auch zu diesen Aspekten fundierte Empfehlungen abgeben zu können:

- Soll eine systemische Chemotherapie bei Patienten mit einem irresektablen PMP auf dem Boden einer LAMN durchgeführt werden und welches Chemotherapie-Regime ist zu bevorzugen?
- Welches HIPEC-Regime (Zeit/Dauer/Temperatur) bietet das beste Langzeitüberleben und ein akzeptables Nebenwirkungsspektrum?
- Soll eine EPIC / bidirektionale Therapie oder PIPAC bei Patienten mit einem PMP auf dem Boden einer LAMN durchgeführt werden?
- Sollen Kinder mit einer LAMN / einem PMP vollständig analog zu Erwachsenen behandelt werden?
- Welchen Einfluss hat die Durchführung einer HIPEC auf die Fertilität von Patienten?
- Soll eine zielgerichtete Therapie nach Bestimmung von molekularen Markern (GNAS, KRAS und weitere) bei Patienten mit irresektablen (Rezidiv-)PMP einen Vorteil bringen?

Diese Forschungsfragen besitzen nicht den Anspruch auf Vollständigkeit und weitere Fragen sind ebenfalls nicht zu vernachlässigen.

10. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

11.1 Leitlinienkoordinator/ Ansprechpartner

Leitlinienkoordination:

Dr. med. Franziska Köhler

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und
Kinderchirurgie

Universitätsklinik Würzburg

Oberdürrbacherstr. 6

97080 Würzburg

Koehler_F2@ukw.de

Prof. Dr. med. Armin Wiegering

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und
Kinderchirurgie

Universitätsklinik Würzburg

Oberdürrbacherstr. 6

97080 Würzburg

Wiegering_A@ukw.de

Leitliniensekretariat:

Dr. med. Franziska Köhler

Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Transplantations-, Gefäß- und
Kinderchirurgie

Universitätsklinik Würzburg

Oberdürrbacherstr. 6

97080 Würzburg

Koehler_F2@ukw.de

11.6. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 15: Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft/ Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. Dirk Arnold	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (DKG)	11/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Daniela E. Aust	Arbeitsgemeinschaft onkologische Pathologie (DKG)	06/2022 – 12/2023
PD Dr. Johannes Betge	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	06/2022 – 12/2023
PD Dr. Ines Brecht	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	06/2022 – 12/2023
Herr Bernd Grouven	Patientenvertreter Selbsthilfegruppe Bauchfellkrebs	11/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Philipp Harter	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Stefan Kasper-Virchow	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (DKG)	11/2022 – 12/2023
Herr Kai Koslowski	Patientenvertreter	06/2022 – 12/2023
Dr. Franziska Köhler	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	01/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Hannes Philipp Neeff	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Jens Neumann	Deutsche Gesellschaft für Pathologie Bundesverband Deutscher Pathologie e. V.	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Dr. Pompiliu Piso	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Beate Rau	Arbeitsgemeinschaft Onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (DKG)	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Dominik Schneider	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Andreas G. Schreyer	Deutsche Röntgengesellschaft	06/2022 – 12/2023
Dr. Maria Willis	Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie	06/2022 – 12/2023
Prof. Dr. Armin Wiegering	Assoziation chirurgische Onkologie (DKG)	06/2022 – 12/2023

Die Arbeitsgemeinschaft „Konferenz Onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK)“ der Deutschen Krebsgesellschaft hatte initial die Zusage zur Mitarbeit an der Leitlinie erteilt. Aufgrund mangelnder Ressourcen konnte die Mandatstragende nicht an den Arbeitsgruppentreffen teilnehmen, sodass leider keine Mitarbeit möglich war. Die Leitliniengruppe hofft, dass bei der nächsten Überarbeitung eine Mitwirkung der KOK möglich sein wird.

11.7. Patienten/ Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Herr Grouven als Gründer der Selbsthilfegruppe „Bauchfellkrebs“ und Herr Koslowski waren beide stimmberechtigt und haben von Juni 2022 bis Dezember 2023 an der Erstellung der Leitlinie mitgearbeitet.

11.8. Methodische Begleitung

Die Erstellung der Leitlinie wurde durch Frau Simone Witzel (AWMF-Leitlinienberaterin) methodisch begleitet.

12. Informationen zu dieser Leitlinie

12.2. Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 1.1 vom 27.02.2013) (132).

12.3. Systematische Recherche, Auswahl und kritische Bewertung der Evidenz

Die Erstellung einer S2k-Leitlinie erfordert keine systematische Literaturrecherche mit anschließender kritischer Bewertung der Literatur. Um dennoch die Empfehlungen mit der höchsten verfügbaren Evidenz begründen zu können, wurde eine systematische Literaturrecherche der Datenbanken Pubmed, Embase und Cochrane für die einzelnen Arbeitsgruppen bzw. Empfehlungen durchgeführt. Die systematische Recherche hat sich hierbei nach den Cochrane-Empfehlungen zur Erstellung einer systematischen Literaturübersichtsarbeit mit anschließender Meta-Analyse orientiert.

Nach systematischer Datenbank-Suche wurde zusätzlich die Literatur von bestehenden Übersichtsarbeiten oder Handlungsempfehlungen gescreent und hierüber weitere Literatur detektiert. Ergänzend wurde zu Aspekten eine selektive Literaturrecherche der Datenbanken Pubmed, Embase und Cochrane durchgeführt. Die Literatur wurde allen Mandatstragenden zur Verfügung gestellt. Ergänzend wurden die Mandatstragenden aufgefordert, eine eigene Literaturrecherche zu betreiben oder ggf. neue Literatur dem Plenum zur Verfügung zu stellen.

12.4. Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensfindung erfolgte zweistufig. Die Empfehlungen, die durch die Arbeitsgruppen erarbeitet wurden, wurden zur Abstimmung mittels Online-Voting-Tools allen stimmberechtigten Teilnehmern zur Verfügung gestellt. Bei einer Zustimmung von >95 % wurden die Empfehlungen angenommen, wenn keine inhaltlichen Kommentare oder Änderungsvorschläge vorlagen. Empfehlungen die eine Zustimmung von weniger als 95 % erhielten, wurden in der Konsensuskonferenz zur Diskussion gestellt. Im Rahmen des anonymen Online-Votings war zudem die Möglichkeit gegeben, neue Empfehlungen oder Statements vorzuschlagen, die anschließend in der Konsensuskonferenz zur Diskussion gestellt wurden. Das Ergebnis des Online-Votings wurde allen Mandatstragenden zur Verfügung gestellt. Unter neutraler Moderation von Frau Simone Witzel (AWMF) hatten alle Stimmberechtigten die Möglichkeit, ihre Meinung zu der jeweiligen Empfehlung zu äußern. Gemeinsam wurden Änderungen erarbeitet und es erfolgte anschließend eine erneute anonyme Abstimmung nach Anpassung der Empfehlung.

So konnte bei allen Empfehlungen/Statements ein starker Konsens erreicht werden. Voraussetzung für die Abstimmung war eine repräsentative Beteiligung der Stimmberechtigten, dies konnte sowohl in der Online-Vorabstimmung als auch in der Konsensuskonferenz gewährleistet werden.

12.5. Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke

Empfehlungsgraduierung:

In der Auftaktsitzung wurden die Optionen der Empfehlungsgrade vorgestellt und diskutiert, welcher Empfehlungsgrad verwendet werden soll. Die Teilnehmer der Auftaktsitzung entschieden sich für das dreistufige Graduierungsschema. Die Mandatstragenden, die an der Auftaktsitzung nicht teilnehmen konnten, wurden im

Nachhinein über dieses Schema informiert und äußerten keine Einwände. Das dreistufige Schema ist in Tabelle 16 aufgeführt.

Tabelle 16 Empfehlungsgraduierung gemäß des dreistufigen Graduierungsschemas

Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
Starke Empfehlung	Soll / Soll nicht	↑↑ / ↓↓
Empfehlung	Sollte / sollte nicht	↑ / ↓
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden	⇔

Feststellung der Konsensstärke:

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 17 klassifiziert.

Tabelle 17 Konsensusstärke sowie zugehöriger Prozentsatz der Zustimmung

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	>75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50 % der Stimmberechtigten

12. Redaktionelle Unabhängigkeit

12.6. Finanzierung der Leitlinie

Die Leitlinie ist ohne finanzielle Unterstützung erstellt worden. Alle Mandatsträger haben unentgeltlich und ehrenamtlich an der Erarbeitung dieser Leitlinie mitgearbeitet. Die Auftaktsitzung, Arbeitsgruppentreffen und auch die Konsensuskonferenz wurden webbasiert durchgeführt, sodass keine Reisekosten entstanden sind.

Die Leitlinienberatung und die Moderation der Konsensuskonferenz ist durch die federführende Fachgesellschaft (DGAV) finanziert worden.

12.7. Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem AWMF-Formblatt von 2018 erhoben (elektronische Abgabe der Interessenerklärung; www.interessenerklaerung-online.awmf.org) und von Frau Willis zusammen mit Frau Köhler auf einen

thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. In der Auftaktsitzung wurde die vorgeschlagene Bewertung diskutiert.

Als geringer Interessenkonflikt wurden Industrievorträge kategorisiert, die einen thematischen Bezug zur Leitlinie aufwiesen. Ein geringer Interessenkonflikt hatte eine Limitierung von Leitungsfunktionen zur Folge (Leitlinienkoordination oder Arbeitsgruppenleitung).

Als moderater Interessenkonflikt wurden Advisory Board / Beratertätigkeiten sowie Industriedrittmittel, die in thematischer Relation zur Leitlinie stehen, gewertet. Ein moderater Interessenkonflikt führte zu einem Ausschluss der Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen.

Als hoher Interessenkonflikt wurden Eigentümerinteressen kategorisiert. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss an Beratungen und verwirkte das Stimmrecht.

Bei keinem der Mandatstragenden lag ein geringer, moderater oder hoher Interessenkonflikt vor, sodass es keine Einschränkungen der Leitungsfunktionen oder Stimmrechte gab.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsenskonferenz gewertet werden.

13. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde im Zeitraum vom 01.02.2024 -15.03.2024 von den Vorständen der beteiligten Fachgesellschaften geprüft und verabschiedet.

14. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist ab dem 01.02.2024 bis zur nächsten Aktualisierung gültig. Die Gültigkeitsdauer beträgt fünf Jahre. Vorgesehen sind regelmäßige Aktualisierungen. Bei dringendem Änderungsbedarf werden diese gesondert publiziert. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat (Dr. med. Franziska Köhler; koehler_f2@ukw.de) gesendet werden.