

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Magenkarzinom

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom

Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit einer Tumorblutung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Exposee

Dieser Evidenzbericht widmet sich, im Rahmen der Therapie bei fortgeschrittenem Magenkrebs, der Beantwortung zweier Fragen: „Profitieren Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom von einer Peritonektomie und hyperthermen intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) im Vergleich zur Chemotherapie mit einem verbesserten Gesamtüberleben und verringerten Komplikationen?“ und „Profitieren Patienten mit Magenkarzinom bei Tumorblutungen von einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung hinsichtlich 30-Tage-Reblutungen, verringerter Komplikationen, erneuter chirurgischer oder endoskopischer Intervention?“

Für die erste Frage konnten insgesamt zwei systematische Übersichtsarbeiten mit insgesamt 3235 Patienten und drei randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) identifiziert werden. Beide systematische Übersichtsarbeiten zeigen, auf der Grundlage von insgesamt 20 Studien, vielversprechende Ergebnisse, dass HIPEC, vor allem in Kombination mit adjuvanter systemischer Chemotherapie, einen Vorteil bzgl. Rezidivraten und Gesamtüberleben bietet, ohne dabei vermehrt schwere Komplikationen zu verursachen. Allerdings bedarf es zukünftiger hochwertiger Forschung mit größeren Studienpopulationen, um diese Erkenntnisse zu festigen. Gerade für westliche Leitlinienempfehlungen bedarf es dabei direkteren Kohortengruppen, da der Großteil der Studien aus dem asiatischen Raum stammt. Die drei zusätzlichen kaukasischen RCTs unterstützen diese Ergebnisse und den Bedarf nach mehr Forschung. Vor allem aufgrund von Indirektheit und geringer Präzision der Effektschätzer mussten alle Studien in ihrem Evidenzgrad abgewertet werden.

Aufgrund der dünnen Datenlage ließen sich für die zweite Frage nur drei RCTS mit insgesamt 185 Patienten identifizieren. In jeder der drei Studien wurde zwar eine Überlegenheit des Hemosprays bzgl. der initialen Blutstillung beobachtet, aber nur eine Studie, mit Patienten in einem vergleichsweise stabilen physischen Zustand, konnte eine niedrigere Rate von erneuten Blutungen aufweisen. Insgesamt bedarf es auch hier noch deutlich mehr Forschung, um aus dem Trend der Ergebnisse eine Empfehlung abzuleiten. Aufgrund einer Indirektheit, welche aus der Tatsache, dass außer Magenkrebs auch weitere Tumorentitäten in den Studien miteingeschlossen wurden, resultiert und geringer Präzision der Effektschätzer wurden die Studien in ihrem Evidenzgrad abgewertet.

Büchner, Hans
26.Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

<i>Exposee</i>	1
Fragestellung	3
Methodik	3
<i>Systematische Suche</i>	4
<i>Screenen</i>	4
<i>Bewertung der methodischen Qualität</i>	4
Systematische Übersichtsarbeiten.....	4
Randomisierte kontrollierte Studien.....	5
Evidenztabelle.....	6
Ergebnisse zu Frage 1	8
<i>Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz</i>	8
<i>Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten</i>	9
Bewertung der Qualität.....	9
Charakteristika der systematischen Übersicht – Evidenztabelle.....	10
<i>Primärstudien</i>	18
Bewertung der Qualität und Evidenztabelle.....	18
Charakteristika der Primärstudien.....	19
Ergebnisse zu Frage 2	31
<i>Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien</i>	31
<i>Primärstudien</i>	32
Bewertung der Qualität und Evidenztabelle.....	32
Charakteristika der Primärstudien.....	33
Referenzen	42
Anhang	46
<i>Suchstrategien zur aggregierten Evidenz (Frage 1)</i>	46
PubMed.....	46
Epistemonikos.....	46
<i>Suchstrategien zur aggregierten Evidenz und Primärstudien (Frage 2)</i>	46
PubMed.....	46
Epistemonikos.....	46
<i>Eingeschlossene systematische Übersichten (Frage 1)</i>	47
<i>Eingeschlossene Primärstudien (Frage 1)</i>	49
<i>Ausgeschlossene Veröffentlichungen (Frage 1)</i>	50
Kein Volltext verfügbar.....	50
Zu wenig verwendete RCTs, speziell auf Magenkarzinom bezogen.....	50
Gleiche verwendeten RCTs.....	51
Andere Indikation.....	51
Zu indirekte Evidenz.....	52
<i>Eingeschlossene Primärstudien (Frage 2)</i>	52
<i>Ausgeschlossene Veröffentlichungen (Frage 2)</i>	52
Zu indirekte Evidenz.....	52

Fragestellung

Dieser Evidenzbericht protokolliert die systematische Suche, die Identifizierung und die anschließende Bewertung der hier extrahierten Veröffentlichungen für die beiden klinisch relevanten Fragestellungen:

„Profitieren Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom von einer Peritonektomie und hyperthermen intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) im Vergleich zur Chemotherapie mit einem verbesserten Gesamtüberleben und verringerten Komplikationen?“

und

„Profitieren Patienten mit Magenkarzinom bei Tumorblutungen von einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung hinsichtlich 30-Tage-Reblutungen, verringerter Komplikationen, erneuter chirurgischer Intervention, erneuter endoskopischer Intervention?“

Beide Fragen sind in Form des PICO-Schemas (Patient, Intervention, Control, Outcome) nochmals in [Tabelle 1](#) und [Tabelle 2](#) dargestellt.

Tabelle 1: Einschlusskriterien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom

Patient	Intervention	Control	Outcome
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom	Peritonektomie; zytoreduktive Chirurgie; HIPEC	Chemotherapie	<ul style="list-style-type: none"> •Gesamtüberleben •Medianes Überleben •Rate an Rezidiven •Progressionsfreies Überleben •Häufigkeit schwerer und lebensbedrohlicher NW
HIPEC: hypertherme intraperitoneale Chemotherapie; NW: Nebenwirkungen Design: systematische Übersichtsarbeiten			

Tabelle 2: Einschlusskriterien zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit einer Tumorblutung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Patient	Intervention	Control	Outcome
Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom	Hämostase mittels Hemospray	Konventionelle endoskopische Blutstillung	<ul style="list-style-type: none"> •30-Tage-Sterblichkeit •30-Tage-Reblutung •verringerte Komplikationen •erneute chirurgische/endoskopische Intervention
Design: systematische Übersichtsarbeiten und randomisierte kontrollierte Studien			

Methodik

Systematische Suche

Für beiden Fragen erfolgte eine systematische Suche zu aggregierter Evidenz in den medizinischen Onlinedatenbanken Epistemonikos und Medline via PubMed.

Die Suchstrategie für Frage 1 basiert auf der in [Tabelle 1](#) beschriebenen Fragestellung. Es wurde nach systematischen Übersichtsarbeiten gesucht, die in englischer oder deutscher Sprache verfasst wurden und nicht älter als fünf Jahre sind. Zusätzlich sollten sich die Arbeiten auf eine kaukasische Patientenpopulation beziehen.

Die Suchstrategie für Frage 2 basiert auf der in [Tabelle 2](#) beschriebenen Fragestellung. Da zu erwarten war, dass es zu dieser Thematik noch nicht viele Veröffentlichungen gibt, wurde zusätzlich zu systematischen Übersichtsarbeiten auch nach randomisierten kontrollierten Studien (RCT) gesucht. Die Referenzen sollten in englischer oder deutscher Sprache verfasst worden sein und nicht älter als fünf Jahre sein. Zusätzlich sollten sich die Studien auf eine kaukasische Patientenpopulation beziehen.

Screenen

Die aus der systematischen Suche hervorgegangenen Referenzen wurden zunächst auf Titel und Abstract gescreent. Wenn kein Bezug zu den in [Tabelle 1](#) bzw. [2](#) aufgelisteten Kriterien hergestellt werden konnte, wurden die entsprechenden Referenzen ausgeschlossen. Alle in Frage kommenden Referenzen wurden anschließend nochmal auf ihren Volltext gescreent. Alle eingeschlossenen Studien, als auch die in den systematischen Übersichtsarbeiten eingeschlossenen Primärstudien, sind im Anhang dieses Berichtes aufgelistet.

Bewertung der methodischen Qualität

Für die Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen Studien (systematischen Übersichten und randomisierten kontrollierten Studien) wurden, Abhängigkeit der jeweiligen Studiendesigns, verschiedene validierte Instrumente genutzt (1-2).

Systematische Übersichtsarbeiten

Um die methodischen Einschränkungen der systematischen Übersichtsarbeiten zu bewerten, wurde das AMSTAR-II-Instrument (1, 32) mit einer Bewertung der verschiedenen Items in geringes, moderates oder hohes Verzerrungspotential genutzt. Aus der Gesamtheit der bewerteten Items ergab sich eine Gesamtbewertung der methodischen Einschränkungen in hoch, mittel oder gering.

Von den 16, in AMSTAR II verankerten, Items wurden in diesem Evidenzbericht nur die nachfolgenden 12 fett markierten Items bewertet:

- 1. Beinhalten die Forschungsfragen und Einschlusskriterien für den Review die PICO-Komponenten?**

2. **Ist in dem Review-Bericht explizit angegeben, dass die Review-Methoden vor der Durchführung des Reviews festgelegt wurden, und werden in dem Bericht jegliche Abweichungen vom Protokoll begründet?**
3. Erläutern die Review-Autor*innen ihre Auswahl der Studientypen für den Einschluss in den Review?
4. **Haben die Review-Autor*innen für ihre Literatursuche eine umfassende Suchstrategie angewandt?**
5. **Haben die Review-Autor*innen die Studienselektion doppelt durchgeführt?**
6. **Haben die Review-Autor*innen die Datenextraktion doppelt durchgeführt?**
7. **Haben die Review-Autor*innen eine Liste der ausgeschlossenen Studien bereitgestellt und die Ausschlüsse begründet?**
8. **Haben die Review-Autor*innen die eingeschlossenen Studien angemessen detailliert beschrieben?**
9. **Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Technik für die Bewertung des Risk of Bias (RoB) in den einzelnen, in den Review eingeschlossenen Studien angewandt?**
10. Haben die Review-Autor*innen die Finanzierungsquellen der in den Review eingeschlossenen Studien angegeben?
11. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen angemessene Methoden für die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse angewandt?**
12. **Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen den potenziellen Einfluss des RoB der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. andere Formen der Evidenzsynthese bewertet?**
13. Haben die Review-Autor*innen dem RoB der einzelnen Studien im Rahmen der Interpretation/Diskussion der Ergebnisse des Reviews Rechnung getragen?
14. **Haben die Review-Autor*innen für jegliche in den Ergebnissen des Reviews beobachtete Heterogenität zufriedenstellende Erklärungen bereitgestellt und die Heterogenität diskutiert?**
15. **Sofern eine quantitative Synthese durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Untersuchung von Publikations-Bias („Small Study Bias“) durchgeführt und ihren wahrscheinlichen Einfluss auf die Ergebnisse des Reviews diskutiert?**
16. Haben die Review-Autor*innen jegliche potenzielle Quellen für Interessenkonflikte, einschließlich jeglicher Finanzierung, die sie für die Durchführung des Reviews erhalten haben, angegeben?

Randomisierte kontrollierte Studien

Um die methodische Qualität der eingeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien zu bewerten, wurde das Cochrane Risk of Bias-Instrument (2) zum einen auf der Studienebene, als auch auf der Endpunktebene der entsprechenden Studien genutzt.

Auf Studienebene sollten folgende Kriterien bewertet werden:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der randomisierten Zuteilung zu den Behandlungsgruppen
- Verblindung der Studienteilnehmer
- Verblindung der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte (z.B. Unterschiede zu Behandlungsbeginn, Unterschiede in der Behandlung zwischen den Gruppen, früher Studienabbruch aufgrund der Behandlungseffekte)

Auf Endpunktebene sollten folgende Kriterien getrennt bewertet werden:

- Verblindete Endpunkterhebung
- Adäquate Umsetzung des Intention-to-treat-Prinzips.

Wenn für mindestens 90 % der randomisierten Studienteilnehmer Informationen in der geplanten Nachbeobachtungszeit berichtet wurden und in die Analysen eingingen, sollte man von einer Intention-to-treat-Analyse ausgehen.

Bei fehlender Verblindung der endpunkterhebenden Personen bezogen auf objektiv erhebbaren Endpunkten, sollte keine Abwertung erfolgen.

Evidenztabelle

Nach Vorgaben der AWMF wurden Evidenztabelle erstellt, welche die Studiencharakteristika und Ergebnisse zusammenfasst. Darüber hinaus wurden Informationen zu allen identifizierten randomisierten Studien und systematischen Übersichten extrahiert.

Es wurden Informationen zu Studientyp, Zielstellung, Charakteristika der Studienteilnehmer, den Interventions- und Vergleichsgruppe, den Zielgrößen und den Hauptergebnissen extrahiert. Es wurden nur die Ergebnisse extrahiert, welche mit dem oben genannten PICO-Schema übereinstimmten. Zusätzlich erfolgte eine Extraktion der Schlussfolgerungen der Autoren, welche durch eine Schlussfolgerung des Begutachters ergänzt wurde. Anhand der Gesamtbewertung des Begutachters wurde der Evidenzgrad der einzelnen Studien auf der Basis der Oxford-Kriterien (3) abgeleitet.

Der Evidenzgrad, basierend auf dem Design der Studien, wurde bei hohen Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um einen halben Grad (z.B. von 1 auf 1-) und bei mehreren Einschränkungen um einen ganzen Grad (z.B. von 1 auf 2) abgewertet (siehe [Tabelle 3](#) und [Tabelle 4](#)). Inkonsistenz basiert zum einen auf Inhaltliche Unterschieden zwischen den Studien sowie der Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien (I^2) führen zu einer Inkonsistenz der Studie. Hierbei gilt: $I^2 < 30\%$ = geringe Heterogenität, I^2 zwischen 30 und 60% = moderate Heterogenität und $I^2 > 60\%$ als substantielle Heterogenität. Bei substantieller Heterogenität in den Ergebnissen erfolgte eine Abwertung aufgrund von Inkonsistenz. Aufgrund von Indirektheit wurde der Evidenzgrad abgewertet, wenn die Evidenz vorrangig auf Studien mit asiatischen Patientenpopulationen basiert.

Alle Evidenztabelle liegen in englischer Sprache vor, mit Ausnahme der Schlussfolgerung des Begutachters.

Tabelle 3: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien für den Nutzen einer Therapie auf der Basis aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
Systematische Übersicht von nicht-randomisierte Kohortenstudien	2
Systematische Übersicht von Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	3
Systematische Übersicht mit Einschränkungen	2-5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 4: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien für den Nutzen einer Therapie auf Basis von Primärstudien

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte repräsentative methodisch hochwertige Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Ergebnisse zu Frage 1

Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz

Die systematische Suche zu Frage 1 ergab 39 Treffer. Nach einer ersten Sichtung auf Titel und Abstract wurden 19 Studien auf ihren Volltext gescreent. Von vier Studien waren die Volltexte online nicht verfügbar. Da sich alle Übersichtsarbeiten immer auf die gleichen RCTs beziehen, bot es sich an die beiden aktuellsten Übersichtsarbeiten von Filis et al. (2023) (4) und Patel et al. (2023) (13) zu bewerten. Aufgrund der Tatsache, dass die verwendeten RCTs hauptsächlich aus dem asiatischen Raum stammen, wurden die drei kaukasischen randomisierten kontrollierten Studien aus den Übersichtsarbeiten noch einmal einzeln bewertet (Rudloff et al., 2014; Reutovich et al., 2019; Rau et al., 2023) (5-7). Eine Liste mit eingeschlossenen Studien, sowie eine Liste mit ausgeschlossenen Studien finden sich im Anhang. Die Auswahl der geeigneten Studien wird in [Abbildung 1](#) zusammenfassend dargestellt.

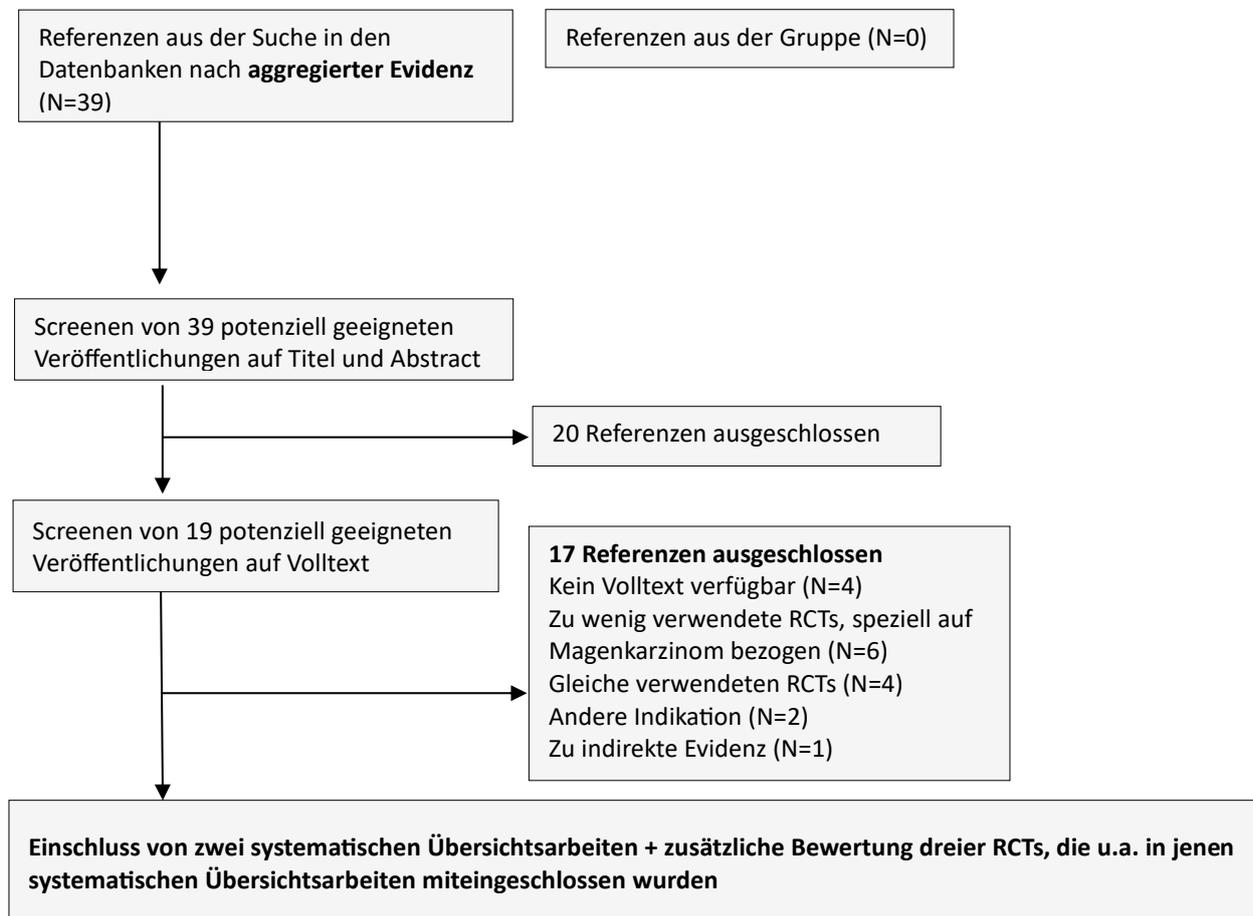


Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten (4, 13) extrahiert.

Bewertung der Qualität

Im Rahmen der Bewertung der methodischen Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden in beiden Arbeiten moderate Einschränkung in der Durchführung identifiziert (siehe [Tabelle 5](#)).

Die systematische Übersicht von Filis et al. 2023 beschreibt sowohl die Suche als auch das Screenen der Studien, sowie ihre Extraktion, ein entsprechendes Protokoll ist allerdings nicht vorhanden. Die PICO-Komponenten sind zwar nicht als Schema dargestellt, aber doch narrativ beschrieben. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien fehlt. Inwiefern die Risks of Bias der jeweiligen Studien einen Einfluss auf die Metaanalyse haben, wurde nicht beschrieben. Ebenso wenig wie eine Erklärung der Heterogenität einzelner Ergebnisse, oder ein potenzieller, aus der geringen Studienpopulationen resultierender Publikationsbias.

Fast die gleichen Einschränkungen existieren auch in der Übersichtsarbeit von Patel et al. 2023. Hier ist allerdings online ein Studienprotokoll (31) hinterlegt. Eine Liste mit ausgeschlossenen Studien fehlt auch hier, sowie eine Beschreibung ob die einzelnen Risks of Bias der Studie einen Einfluss auf die Metaanalyse haben. Die Heterogenität einzelner Studien ist statistisch angegeben, aber ihr Zustandekommen wird nicht diskutiert. Ein potenzieller Publikationsbias wird nicht thematisiert.

Tabelle 5: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Filis 2023	😊	😊 ^a	😊	😊	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	😞 ^c	😊 ^d	😞 ^e	Moderat
Patel 2023	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^b	😊	😊	😊	😞 ^c	😊 ^d	😞 ^e	Moderat

😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😊: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko

a: methodisches Vorgehen beschrieben, aber kein Protokoll angegeben
b: Anzahl und Gründe werden im Flowchart dargestellt, eine Liste mit ausgeschlossenen Studien existiert jedoch nicht
c: Metaanalyse durchgeführt, Einfluss des RoB auf Metaanalyse aber nicht beschrieben
d: nur anhand I²-Statistik bewertet, aber nicht näher beschrieben
e: keine Stellungnahme zu Publikationsbias

RoB: Risk of Bias; VZP: Verzerrungspotential

Charakteristika der systematischen Übersicht – Evidenztabelle

Es wurden zwei systematische Übersichtsarbeit (4, 13) mit einer Suche bis Ende 2021 extrahiert (siehe [Tabelle 6](#)).

Die systematische Übersicht von Filis et al. 2023 untersucht anhand der Analyse randomisierter kontrollierter Studien (RCT) den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz der HIPEC bei Patienten mit Peritonealkarzinose oder Patienten mit einem hohen Risiko diese zu entwickeln, im Vergleich zu jeglichen anderen Therapieformen, welche bei Peritonealkarzinosen, oder dem Risiko ihrer Entwicklung angezeigt sind. Die Patientenpopulationen der verschiedenen RCTs beinhalten Patienten mit Magen-, Kolorektal-, sowie Pankreaskarzinomen, hierbei stellen die Studien mit Magenkarzinompatienten die Mehrheit (13 von 18 bewerteten Studien). Ergebnisse und Metaanalysen der Studien wurden auf die jeweiligen Tumorentitäten bezogen bewertet. Bei Vorhandensein einer Peritonealkarzinose galt die HIPEC als Therapie dieser, bei Nichtvorhandensein galt sie als prophylaktische Maßnahme für eine Peritonealkarzinose. Von den 13 Magenkarzinom-Studien untersuchten 10 den prophylaktischen Nutzen der HIPEC-Therapie nach einer radikalen Resektion des Magenkarzinoms und drei RCTs den therapeutischen Nutzen bei schon entwickelter Peritonealkarzinose. Die 10 Studien, die den prophylaktischen Nutzen einer HIPEC untersuchten, wurden nochmals unterteilt in Studien, die eine HIPEC in Kombination mit einer adjuvanten systemischen Chemotherapie (SC) im Vergleich zu einer alleinigen adjuvanten systemischen Chemotherapie untersuchten und in Studien, welche eine HIPEC mit der alleinigen chirurgischen Resektion ohne jegliche Form der adjuvanten Therapie verglichen. Die systematische Übersicht von Patel et al. 2023 untersucht anhand der Analyse sechs randomisierter kontrollierter Studien (RCT) und zehn nicht randomisierte kontrollierte Studien (NRCT) den therapeutischen und prophylaktischen Einsatz der HIPEC bei Patienten mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs und mit oder ohne entwickelter Peritonealkarzinose, im Vergleich zu jeglichen anderen Therapieformen, welche bei Peritonealkarzinosen, oder dem Risiko ihrer Entwicklung angezeigt sind. Die Patientenpopulationen der verschiedenen Studien beinhalten Patienten mit Adenokarzinom des Magens, oder des gastroösophagealen Übergangs. Bei Vorhandensein einer Peritonealkarzinose galt die HIPEC als Therapie dieser, bei Nichtvorhandensein galt sie als prophylaktische Maßnahme für eine Peritonealkarzinose. Bei den Ergebnissen und der Metaanalyse der Studien wurden sowohl therapeutische mit prophylaktischen Studien als auch RCTs mit NRCTs verglichen. Von den 16 Studien untersuchten 12 den prophylaktischen Nutzen der HIPEC-Therapie, drei Studien den therapeutischen Nutzen bei schon entwickelter Peritonealkarzinose und eine Studie beide Aspekte der HIPEC.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Für den prophylaktischen Nutzen einer HIPEC plus adjuvanter SC konnte die systematische Übersichtsarbeit von Filis et al. 2023 auf der Basis der Ergebnisse von drei RCTs mit 266 Patienten (IG: n= 132 vs. CG: n= 134) keinen Vorteil im Vergleich zu adjuvanter SC ohne HIPEC für das Gesamtüberleben zeigen (RR 1.11, 95% KI 0.71- 1.76; p= 0.642). Dabei wiesen die Ergebnisse eine moderate Heterogenität auf ($I^2=37.1\%$). Die Übersichtsarbeit konnte auf der Basis der Ergebnisse von 674 Patienten (IG: n= 347 vs. CG: n= 327) aus 7 RCTs einen signifikanten Vorteil unter HIPEC als prophylaktische Maßnahme im Vergleich zu alleiniger

chirurgischer Resektion ohne jegliche Form der adjuvanten Therapie für das Gesamtüberleben zeigen (RR 0,72, 95% KI 0,61-0,85; $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$). Diese Vergleichstherapie gilt mittlerweile allerdings als veraltet und stellt eine Indirektheit zum oben genannten PICO-Schema dar (siehe [Tabelle 1](#)).

Für den therapeutischen Nutzen einer HIPEC plus adjuvanter SC, bei entwickelter Peritonealkarzinose, im Vergleich zu adjuvanter SC als auch zu alleiniger chirurgischer Resektion ohne jegliche Form der adjuvanten Chemotherapie, konnte die systematische Übersichtsarbeit von Filis et al. 2023 auf der Basis der Ergebnisse von 190 Patienten (IG: $n = 95$ vs. CG: $n = 95$) aus drei RCTs einen nicht signifikanten Trend für einen Überlebensvorteil im ersten Jahr zeigen (RR 0,80, 95% KI 0,62-1,02; $p = 0,07$, $I^2 = 0\%$). Die kumulative randomisierte Evidenz über alle Studien hinweg erreichte eine statistische Signifikanz für das 2-Jahres- (RR 0,86, 95% KI 0,75-0,99; $p = 0,036$, $I^2 = 0\%$) und das 3-Jahres-Überleben (RR 0,85, 95% KI 0,77-0,93; $p < 0,001$, $I^2 = 0\%$). Allerdings war die Gesamtgröße der randomisierten Stichprobe zu klein, um sichere Schlussfolgerungen hinsichtlich der Anwendung von einer HIPEC, als therapeutische Maßnahme bei entwickelter Peritonealkarzinose, im Vergleich zu keiner Anwendung zu ziehen.

In der Übersicht von Patel et al. 2023 berichteten sechs Studien (zwei RCTs und vier NRCTs) mit 437 Patienten (IG: 230 vs. GC: 207) über das 1-Jahres-Überleben. Die Heterogenität der Ergebnisse war insgesamt akzeptabel. Bei der Analyse von Magenkarzinom mit oder ohne Peritonealkarzinose war das 1-Jahres-Gesamtüberleben statistisch nicht signifikant (OR 2,10, 95% KI 0,90-4,88, $I^2 = 52\%$). Bei der Analyse von RCTs gegenüber NRCTs war der Gesamteffekt ebenfalls nicht statistisch signifikant (OR 1,52, 95% KI 0,79-2,92, $I^2 = 20\%$).

Acht Studien (vier RCTs, vier NRCTs) mit 761 Patienten (IG: 373 vs. GC: 388) berichteten über das 3-Jahres-Überleben. Dreihundertdreiundsiebzig Patienten erhielten HIPEC, während 388 eine Standardtherapie erhielten. Die Analyse von Magenkarzinom mit oder ohne Peritonealkarzinose ergab eine OR von 1,95 (95% KI: 1,40-2,72, $I^2 = 40\%$). In der Analyse von RCTs gegenüber NRCTs war die Drei-Jahres-Überlebensrate in der IG signifikant höher (OR 1,89, 95% KI: 1,17-3,05, $I^2 = 40\%$). Vier Studien (eine RCT, drei NRCTs) mit 593 Patienten (IG: 274 vs. CG: 319) berichteten über die 5-Jahres-Überlebensrate. Diese war bei der Analyse von Magenkarzinom mit oder ohne Peritonealkarzinose signifikant günstiger für die IG (OR 4,48, 95% KI 2,52-7,96, $I^2 = 0\%$). Bei der Analyse von RCTs gegenüber NRCTs betrug die Gesamtheterogenität $I^2 = 80\%$. Die 5-Jahres-Überlebensrate sprach signifikant für die IG (OR 1,87, 95% KI 1,29-2,71).

Medianes Überleben

Keine der beiden Übersichtsarbeiten hatte das mediane Überleben als eine patientenrelevante Zielgröße definiert und Ergebnisse berichtet.

Rate an Rezidiven

Nur die Übersichtsarbeit von Patel et al. 2023 hatte die Rate an Rezidiven als einen patientenrelevanten Endpunkt untersucht.

Acht Studien (drei RCTs, fünf NRCTs) mit 910 Patienten (IG: 448 vs. CG: 462) untersuchten die Gesamtrezidivrate. Die Studien wurden im Hinblick auf die Behandlung bzw. die Prophylaxe für eine Peritonealkarzinose ausgewertet. Die Gesamtrate an Rezidiven war signifikant geringer für die IG (OR 0,57, 95%, KI: 0,43-0,75) bei moderater Heterogenität der Einzelstudien.

Bei der Analyse von RCTs gegenüber NRCTs betrug die Heterogenität $I^2 = 54\%$. Die Gesamtrate an Rezidiven war signifikant günstiger für die IG (OR 0,49, 95% KI: 0,31-0,80).

Die Rezidivrate für Peritonealkarzinosen wurden in neun Studien (drei RCTs, sechs NRCTs) mit 772 Patienten (IG: 355 vs. 417) analysiert. Die Rezidivrate für Peritonealkarzinosen war signifikant günstiger für HIPEC-Patienten (OR 0,22, 95% KI: 0,11-0,47). Die Heterogenität der Ergebnisse betrug $I^2 = 67\%$. Bei getrennter Betrachtung von RCTs und NRCTs blieb der Unterschied statistisch signifikant (OR 0,232, 95% KI: 0,10-0,52). Die Heterogenität betrug hier $I^2 = 70\%$.

Progressionsfreies Überleben

Für den prophylaktischen Nutzen einer HIPEC plus adjuvanter SC konnte die systematische Übersichtsarbeit von Filis et al. 2023 auf der Basis der Ergebnisse von drei RCTs mit 266 Patienten (IG: n= 132 vs. CG: n= 134) keinen Vorteil im Vergleich zu alleiniger adjuvanter SC für das progressionsfreie Überleben zeigen (RR 0,90, 95% KI 0,61-1,31; $p=0,570$, $I^2 = 0\%$). Die Übersichtsarbeit konnte auf der Basis der Ergebnisse von 674 Patienten (IG: n= 347 vs. CG: n= 327) aus 7 RCTs einen signifikanten Vorteil unter HIPEC als prophylaktische Maßnahme im Vergleich zu alleiniger chirurgischer Resektion ohne jegliche Form der adjuvanten Therapie für das progressionsfreie Überleben zeigen (RR 0.57, 95% KI 0.38-0.86; $p= 0.008$). Dabei wiesen die Ergebnisse eine moderate Heterogenität auf ($I^2 = 49\%$). Diese Vergleichstherapie gilt mittlerweile allerdings als veraltet und stellt eine Indirektheit zum oben genannten PICO-Schema dar (siehe [Tabelle 1](#)).

In der Übersichtsarbeit von Patel et al. 2023 berichteten zwei Studien mit 537 Patienten (IG: 163 vs. CG: 374) über das rezidivfreie Überleben. Hier wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt (OR 0,80, 95% KI: 0,39-1,65). Es gab keine signifikante Heterogenität zwischen den Studien ($I^2 = 60\%$). Da es sich nur um zwei Studien handelte, wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Häufigkeit schwerer und lebensbedrohlicher NW

Nur Patel et al. 2023 hatte schwerwiegende Komplikationen als patientenrelevanten Endpunkt definiert. Hier wurde speziell nach Knochenmarksdepression, Anastomosenleck, Darmverschluss, Leberfunktionsstörung, Nierenfunktionsstörung und 3-Jahres-Mortalität geschaut.

In vier Studien (drei RCTs, eine NRCT) mit 339 Patienten (IG: 172 vs. CG: 167) wurde Knochenmarksdepression als Komplikation untersucht. Da es keine Studie mit Patienten mit schon entwickelter Peritonealkarzinose gab, die diese Komplikation untersuchte, wurde keine entsprechende Subgruppenanalyse durchgeführt. Es gab keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien. Der Gesamteffekt war statistisch nicht signifikant (OR 1,07, 95% KI: 0,60-1,89).

Fünf Studien (drei RCTs, zwei NRCTs) mit 570 Patienten (IG: 291 vs. CG: 279) untersuchten die Häufigkeit von postoperativen Leberfunktionsstörungen. Es gab keine statistisch signifikante Heterogenität zwischen den Studien. Der Gesamteffekt war statistisch nicht signifikant (OR 0,96, 95% KI: 0,63-1,48). Nur eine Studie untersuchte diese Komplikation bei Patienten mit bereits entwickelter Peritonealkarzinose, daher wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Vier Studien (zwei RCTs, zwei NRCTs) mit 504 Patienten (IG: 248 vs. CG: 256) untersuchten die Häufigkeit von postoperativen Nierenfunktionsstörungen. Die Heterogenität war insgesamt

nicht signifikant (I² = 8 %). Für das Auftreten einer postoperativen Nierenfunktionsstörung konnte ein signifikanter Vorteil für die Kontrollgruppe gezeigt werden (OR 3,94, 95% CI: 1,85-8,38). Nur eine Studie untersuchte diese Komplikation bei Patienten mit bereits entwickelter Peritonealkarzinose, daher wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

In acht Studien (vier RCTs, vier NRCTs) mit 853 Patienten (IG: 415 vs. CG: 438) wurde die Anastomosenleckrate untersucht. Es gab keine statistische Heterogenität zwischen den Studien. Bei der Analyse von Magenkarzinom mit oder ohne Peritonealkarzinose war der Gesamteffekt statistisch nicht signifikant (OR 1,10, 95% KI: 0,57-2,11). Bei getrennter Betrachtung von RCTs und NRCTs blieb der Unterschied unbedeutend (OR 1,17, 95% CI: 0,60-2,29).

Sechs Studien (drei RCTs, drei NRCTs) mit 525 Patienten (IG: 265 vs. CG: 260), berichteten über postoperative Darmobstruktionen als Komplikation. Es gab keine statistische Heterogenität zwischen den Studien. Bei der Analyse von Magenkarzinom mit oder ohne Peritonealkarzinose war der Gesamteffekt statistisch nicht signifikant (OR 1,76, 95 % KI: 0,64-4,84). Bei getrennter Betrachtung von RCTs und NRCTs blieb der Unterschied statistisch unbedeutend (OR 1,62, 95% KI: 0,59-4,50).

Drei Studien (zwei RCTs, eine NRCT) mit 161 Patienten (IG: 125 vs. CG: 136), berichteten über die postoperative 3-Jahres-Mortalität. Es gab keine statistische Heterogenität zwischen den Studien. Es konnte ein signifikanter Vorteil für die IG gezeigt werden (OR 0,38, 95% KI: 0,18-0,82). Nur eine Studie untersuchte diese 3-Jahres-Mortalität bei Patienten mit bereits entwickelter Peritonealkarzinose, daher wurde keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

Evidenzbewertung

Da die Studienanzahl und die damit einhergehende Patientenpopulationsgröße deutlich zu klein für eine sichere Schlussfolgerung hinsichtlich des Einsatzes von HIPEC im Vergleich zum Nicht-Einsatz ist und aufgrund der vornehmlich asiatischen Patientenpopulation, welche in eine Indirektheit der gesamten Studie resultiert, wurde die systematische Übersicht Filis et al. 2023 auf den Evidenzgrad 2 abgewertet.

Auch die Übersichtsarbeit von Patel et al. 2023 wurde aufgrund von, aus der Patientenpopulation resultierender Indirektheit und teilweise substanzieller Heterogenität zwischen den Ergebnissen der Einzelstudien abgewertet. Allerdings waren die Patientenpopulationen größer, weshalb ihre statistische Signifikanz deutlich höher liegt. Sie schloss RCTs und NRCTs ein und vergleicht dabei die Ergebnisse beider Studiendesigns, so dass auf eine Abwertung des Ausgangsevidenzgrades verzichtet wurde. Daher wurde auch diese Arbeit mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.

Tabelle 6: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
<p>Filis et al. 2023</p> <p>Systematic Review</p> <p>Search up until 12/2021</p>	<p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> RCTs comparing HIPEC treatment with any other therapy in patients who had either PC or a high risk of developing peritoneal metastases Patients with either colorectal, gastric, appendiceal pancreatic or cholangial cancer or mesothelioma or pseudomyxoma <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cohort studies case-control studies animal studies non-English studies 	<p>N= 18 RCTs</p> <p>N= 13 studies regarding patients with gastric cancer</p> <p>N= 10 studies regarding HIPEC as a prophylaxis for PC in the context of gastric cancer (N= 3 studies regarding adjuvant HIPEC + adjuvant SC vs. adjuvant SC; N= 7 studies regarding adjuvant HIPEC vs. observation alone)</p> <p>N= 3 studies regarding HIPEC as a treatment of PC in the context of GC</p>	<p>Total (n= 1852)</p> <p><u>GC:</u> Total (n= 1130) IG (n= 574) CG (n= 556)</p> <p><u>Prophylactic HIPEC (GC):</u> IG (n= 479) CG (n= 461)</p> <p>Adjuvant HIPEC plus adjuvant SC vs. adjuvant SC IG (n=132) CG (n=134)</p> <p>Adjuvant HIPEC vs. observation alone IG (n= 347) CG (n= 327)</p> <p><u>HIPEC for treatment of PC (GC):</u> IG (n= 95) CG (n= 95)</p>	<p><u>Primary:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> overall survival (characterized by the proportion of patient deaths, as indicated from each study's reported survival rates) progression-free survival (calculated according to the proportion of disease progression events) 	<p><u>Overall survival:</u></p> <p>Prophylactic HIPEC:</p> <ul style="list-style-type: none"> Adjuvant HIPEC plus adjuvant SC vs. adjuvant SC: no benefit shown (RR 1.11, 95%CI 0.71- 1.76; p=0.642) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=31,7\%$) Adjuvant HIPEC vs. observation alone: benefit for HIPEC shown (RR 0.72, 95%CI 0.61-0.85; p<0.001) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) <p>HIPEC for treatment of PC (GC):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1-year-survival: no benefit shown (RR 0.80, 95%CI 0.62-1.02; p=0.07) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) 2-year-survival: benefit for HIPEC shown (RR 0.86, 95%CI 0.75-0.99; P=0.036) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) 3 year-survival: benefit for HIPEC shown (RR 0.85, 95%CI 0.77- 0.93; p<0.001) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) <p><u>Progression free survival:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Adjuvant HIPEC plus adjuvant SC vs. adjuvant SC: no benefit shown (RR 0.90, 95%CI 0.61-1.31; p=0.570) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) Adjuvant HIPEC vs. observation alone: benefit for HIPEC shown (RR 0.57, 95%CI 0.38-0.86; p=0.008) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=49\%$) 	<p>2</p> <p>Abwertung aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und Indirektheit</p>

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung						
<p>Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: „ Peritoneal metastases originating from gastrointestinal (GI) cancers are characterized by poor prognosis and low survival rates. Complete cytoreduction in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) was hoped to be a valid option for the management of peritoneal carcinomatosis (PC). Reliable level-1 evidence is necessary for the possible introduction of HIPEC in routine clinical practice. HIPEC indicates some promise in the treatment of PC from gastric cancer, but the existing trials contain an insufficient number of patients. Randomized trials for other GI and biliary tract malignancies are scarce and lack significant results.”</p> <p>Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 18 RCTs mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (nicht vorhandenes Protokoll, keine Liste ausgeschlossener Studien, keine Erklärung inwiefern die Risks of Bias der jeweiligen Studien einen Einfluss auf die Metaanalyse haben, keine beschriebener Publikationsbias). Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der geringen Präzision der Effektschätzer (zu kleine Patientenpopulationen) und der Indirektheit der gesamten Studie (vornehmlich asiatische Patientenpopulationen) mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.</p>						
Patel et al. 2023 Systematic Review Search up until 12/2021	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients with advanced GC, with and without PC who underwent potentially curative resection gastric or type III gastro-esophageal junction adenocarcinoma proven on histology locally advanced gastric cancers with macroscopic serosal involvement as well as PC that underwent surgery with curative intent 	N= 16 studies N= 6 RCTs N= 10 NRCTs N= 10 studies conducted in Asia N=13 studies with cisplatin as chemotherapeutic drug for HIPEC N= 12 studies regarding HIPEC as a prophylaxis for PC N= 3 studies regarding HIPEC as a treatment of PC	Total (n= 1704) IG (n= 709) CG (n= 995) <u>Prophylactic HIPEC (GC):</u> IG (n= 502) CG (n= 785)* <u>HIPEC for treatment of PC (GC):</u> IG (n= 207) CG (n= 249)* *CG (n=39) of Rosa et al. is CG for treatment and prophylaxis <u>IG:</u>	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival at 1-, 3-, 5-years <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> disease-free survival (DFS) overall and peritoneal recurrence postoperative complications (myelosuppression, anastomotic leak, bowel obstruction, liver dysfunction, renal) 	<u>Overall survival:</u> <ul style="list-style-type: none"> 1-year survival (2 RCTs + 4 NRCTs) IG (n=230) vs. CG (n=207): - PC vs. NPC no benefit shown (OR 2.10, 95% CI: 0.90–4.88) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=52\%$) - RCTs vs. NRCTs: no benefit shown (OR 1.52, 95% CI: 0.79–2.92) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=20\%$) 3-year survival (4 RCTs + 4 NRCTs) IG (n=373) vs. CG (n=388): - PC vs. NPC benefit for HIPEC shown (OR 1.95, 95% CI: 1.40–2.72) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=40\%$) - RCTs vs. NRCTs benefit for HIPEC shown (OR 1.89, 95% CI: 1.17–3.05) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=40\%$) 5-year survival (1 RCTs + 3 NRCTs) IG (n=274) vs. CG (n=319): - PC vs. NPC benefit for HIPEC shown (OR 4.48, 95% CI: 2.52–7.96) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) - RCTs vs. NRCTs benefit for HIPEC shown (OR 1.87, 95% CI: 1.29–2.71) with high heterogeneity between results of individual studies ($I^2=80\%$) <u>Recurrence rate:</u> <ul style="list-style-type: none"> ORR: (3 RCTs + 5 NRCTs) IG (n=448) vs. CG (n=462): - PC vs. NPC benefit for HIPEC shown (OR 0.57, 95% CI: 0.43–0.75) with 	2 Abwertung aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	<ul style="list-style-type: none"> Studies in which patients underwent HIPEC in addition to surgery <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Studies with patients having distant solid organ metastasis, palliative surgery, non chemotherapeutic intraperitoneal perfusion Non- English studies papers without available abstracts or full texts 	<p>N= 1 study regarding HIPEC as a treatment or prophylaxis of/for PC</p> <p><u>Surgery performed in both groups:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> N= 3 studies: gastrectomy N= 6 studies: radical gastrectomy N= 2 studies: cytoreductive surgery N= 4 studies: radical gastrectomy + D2 lymphadenectomy N= 1 study: cytoreductive surgery/ gastrectomy + D2 lymphadenectomy 	<p>HIPEC without adjuvant SC (n=305)</p> <p>HIPEC + adjuvant SC (n= 402)</p>	<p>dysfunction, 3-year mortality)</p>	<p>moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=50\%$)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RCTs vs. NRCTs: benefit for HIPEC shown (OR 0.49, 95% CI: 0.31–0.80) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=54\%$) • PR rate: (3 RCTs + 6 NRCTs) IG (n=355) vs. CG (n=417): - PC vs. NPC benefit for HIPEC shown (OR 0.22, 95% CI: 0.11–0.47) with high heterogeneity between results of individual studies ($I^2=67\%$) - RCTs vs. NRCTs: benefit for HIPEC shown (OR 0.232, 95% CI: 0.10–0.42) with high heterogeneity between results of individual studies ($I^2=70\%$) • RFS: (1 RCT + 1 NRCT) IG (n=163) vs. CG (n=374): no benefit shown (OR 0.80, 95% CI: 0.39–1.65) with moderate heterogeneity between results of individual studies ($I^2=60\%$) <p><u>Postoperative complications:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Myelosuppression: (3 RCTs + 1 NRCTs) IG (n=172) vs. CG (n=167): - RCTs vs. NRCTs: no benefit shown (OR 1.07, 95% CI: 0.60–1.89) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) • Liver dysfunction: (3 RCTs + 2 NRCTs) IG (n=291) vs. CG (n=279): - RCTs vs. NRCTs: no benefit shown (OR 0.96, 95% CI: 0.63–1.48) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) • Renal dysfunction: (2 RCT + 2 NRCT) IG (n=248) vs. CG (n=256): - RCTs vs. NRCTs: benefit for Control group shown (OR 3.94, 95% CI: 1.85–8.38) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=8\%$) • Anastomic leak: (4 RCTs + 4 NRCTs) IG (n=415) vs. CG (n=438): - PC vs. NPC no benefit shown (OR 1.10, 95% CI: 0.57–2.11) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) • - RCTs vs. NRCTs: no benefit shown (OR 1.17, 95% CI: 0.0–2.29) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) 	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					<ul style="list-style-type: none"> Bowel obstruction: (3 RCTs + 3 NRCTs) IG (n=265) vs. CG (n=260): <ul style="list-style-type: none"> PC vs. NPC no benefit shown (OR 1.76, 95% CI: 0.64–4.84) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) RCTs vs. NRCTs: no benefit shown (OR 1.62, 95% CI: 0.59–4.50) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) 3-year mortality: (2 RCTs + 1 NRCTs) IG (n=125) vs. CG (n=136): <ul style="list-style-type: none"> RCTs vs. NRCTs: benefit for HIPEC shown (OR 0.38, 95% CI: 0.18–0.82) with low heterogeneity between results of individual studies ($I^2=0\%$) 	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “Our results suggest that HIPEC may improve survival rates and reduce recurrence rates in selected patients with AGC, without significant increase in complications. It showed a favorable impact on 3-year survival. The prognosis depends on patient selection like good performance status and fitness and also GC related factors. High-quality, multinational, randomized studies will guide patient selection and developing standardized protocols for the management of this cohort of patients.”

Schlussfolgerung des Begutachters: Systematische Übersichtsarbeit auf Grundlage von 16 Studien (6 RCTs + 10 NRCTs mit Vergleichen, daher keiner Abwertung des Ausgangsevidenzgrades) mit moderaten Einschränkungen der methodischen Qualität (keine Liste ausgeschlossener Studien, keine Erklärung inwiefern die Risks of Bias der jeweiligen Studien einen Einfluss auf die Metaanalyse haben, keine beschriebener Publikationsbias). Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass in selektiven Patientengruppen, die HIPEC einen Vorteil in Bezug auf Überlebensrate, Rezidivraten und 3-Jahres-Überleben bietet, ohne dabei einen signifikanten Anstieg an schwerwiegenden Komplikationen zu verzeichnen. Entscheidende Faktoren hierbei sind die Grundfitness und der Leistungsstatus der ausgewählten Patienten. Dennoch bedarf es weiterer qualitativ hochwertiger Studien, um diese Patientenselektion und ein standardisiertes Verfahren zu etablieren. Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund der Indirektheit der gesamten Studie (vornehmlich asiatische Patientenpopulationen) und teilweise substanzialer Heterogenität der Ergebnisse mit dem Evidenzgrad 2 bewertet.

AGC: advanced gastric cancer; CebM: Centre of evidence-based Medicine; CG: control group; CI: confidence interval; GC: gastric cancer; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; IG: Intervention group; N: number of studies; n: number of patients; NPC: non peritoneal carcinomatosis; NRCT: non-randomized controlled trial; OR: odds ratio; ORR: overall recurrence rate; PR: peritoneal recurrence; PC: peritoneal carcinomatosis; RCT: randomized controlled trial; RFS: Recurrence free survival; RR: relative risk; SA: surgery alone; SC: systemic chemotherapy

Primärstudien

Bewertung der Qualität und Evidenztabelle

Zwei der eingeschlossenen Studien wiesen moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf (Reutovich 2019, Rau 2023), während eine weitere Studie ein hohes Verzerrungspotential aufwies (Rudloff 2014). Die Studie Rau 2023 war, zum Zeitpunkt der systematischen Suche für diesen Bericht, nur als Abstract (33) veröffentlicht worden, war aber zum Zeitpunkt der finalen Erstellung dieses Berichts, als Volltext zugänglich, so dass letztendlich auch diese Studie adäquat bewertet werden konnte.

Die Beurteilungen der Verzerrungspotenziale der einzelnen Studien, welche zu einer Abwertung der Evidenzgrade führte, sind in [Tabelle 7](#) und [8](#) beschrieben.

Das teilweise hohe Verzerrungspotential basiert zum einen auf einer fehlenden Verblindung der Patienten und behandelten Personen, was jedoch aufgrund der Art der angewandten, zu vergleichenden Therapien nicht möglich war. Zum anderen weist die Studie von Rudloff et al. 2014 erhebliche Einschränkungen in der Auswertung der Ergebnisse auf. So sind nur die Ergebnisse der Interventionsgruppe genau beschrieben und die Bewertung nicht anhand des Intention-to-treat-Prinzips vorgenommen worden. Darüber hinaus schloss die Studie nur 17 Patienten ein, was zu einer deutlich geringeren Präzision der Effektschätzer führt und keine signifikanten Aussagen zulässt.

Das Verzerrungspotential der Studien von Reutovich et al. 2019 ist als moderat einzustufen. Hier fehlt ein Studienprotokoll mit Angaben zur Randomisierungssequenz und Verdeckung der Gruppenzuweisung, sowie Angaben sonstiger Probleme in der Durchführung. Aufgrund des fehlenden Studienprotokolls lässt sich eine ergebnisunabhängige Berichterstattung ebenfalls nicht nachvollziehen.

Das Verzerrungspotenzial der Studie von Rau et al. 2023 lässt sich ebenfalls als moderat einstufen. Eine Verdeckung der Gruppenzuweisung lässt sich nicht nachvollziehen und es wird von mehreren Studienlimitationen berichtet.

Tabelle 7: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbewertung
Rudloff 2014	😊 _a	😊 _b	😞 _c	😞 _c	😞 _{eg}	😞 _d	hoch
Reutovich 2019	😊 _b	😊 _b	😞 _c	😞 _c	😊 _e	😊 _e	moderat
Rau 2023	😊 _f	😊 _b	😞 _c	😞 _c	😊 _h	😞 _i	moderat

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😐: Verzerrungsrisiko unklar; ☹️: Verzerrungsrisiko hoch

a: "patients were randomized (...) using a computerized randomization algorithm."
 b: nicht beschrieben
 c: Verblindung nicht möglich
 d: deutlich zu wenige Patienten (17 anstatt 136); nur 5 der 9 HIPEC + SC -Patienten haben eine adjuvante SC begonnen
 e: kein Studienprotokoll vorhanden
 f: "Patients were randomly assigned (1:1) (...) using a modified Pocock algorithm."
 g: nur Endpunkte der IG sind vollständig dargestellt
 h: über alle im Studienprotokoll festgelegten Endpunkte wurde berichtet
 i: "(...) we underestimated the rate of disease progression in patients with solitary PM despite chemotherapy (50,5%). In a future trial, it would be better to randomize intraoperatively. Second, the postulated increase in median OS from 5 to 6 months in the CRS + H group was probably an overestimate. Third, OS is the most robust end point but might be influenced by new effective subsequent therapies, such as checkpoint inhibitors. Perhaps PFS might be a more appropriate end point."

CRS + H: cytoreductive surgery + HIPEC; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; OS: overall survival; PFS: progression free survival; PM: peritoneal metastasis; SC: systemic chemotherapy

Tabelle 8: Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom auf Endpunktebene

Endpunkte	Gesamt-überleben		Medianes Überleben		Rate an Rezidiven		Progressions-freies Überleben		Häufigkeit schwerer und lebensbedrohlicher NW	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Rudloff 2014	😊 _a	☹️ _b	😊 _a	☹️ _{b,c}	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	😊 _g	☹️ _{b,c}
Reutovich 2019	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	😊 _a	☹️ _d	😊 _g	😊 _e
Rau 2023	😊 _a	😊 _f	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	😊 _a	😊 _f	😊 _g	😊 _f

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😐: Verzerrungsrisiko unklar; ☹️: Verzerrungsrisiko hoch

a: objektiv erhebbarer Endpunkt
 b: nicht alle Patienten der CG wurden am Ende analysiert
 c: nur Endpunkte der IG sind vollständig dargestellt
 d: nur 123 Patienten von anfangs 154 randomisierten Patienten wurden ausgewertet
 e: narrativ beschrieben
 f: „Analyses followed the intention-to-treat principle and were based on the full analysis set.“
 g: nicht beschrieben

CG: Kontrollgruppe; IG: Interventionsgruppe; ITT: Intention-to-treat; n.b.: nicht berichtet; NW: Nebenwirkungen

Charakteristika der Primärstudien

Es wurden die drei randomisierten Studien (Rudloff 2014, Reutovich 2019, Rau 2023) (5-7) aus der systematischen Übersichtsarbeit Filis et al. 2023 nochmal zusätzlich extrahiert, da diese die einzigen RCTs mit einer kaukasischen Patientenpopulation waren.

Die Studien wurden im Zeitraum von 2008 bis 2018 in Europa (Deutschland, Belarus), und den USA monozentrisch (Rudloff 2014, Reutovich 2019) oder multizentrisch (Rau 2023) durchgeführt. Sie schließen Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem Adenokarzinom des Magens mit oder ohne vorheriger Resektion der primären oder metastasierten Erkrankung (Rudloff 2014), Patienten mit histologisch gesichertem Magenkarzinom ohne Metastasierung (Reutovich 2019) und Patienten mit histologisch gesichertem Magenkrebs, einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ohne Nachweis anderer Fernmetastasen (Rau 2023) ein.

Die kompletten Studiencharakteristika sind in [Tabelle 9](#) beschrieben.

Ergebnisse

Gesamtüberleben

Das mediane Gesamtüberleben wurde nur in den Studien Rudloff 2014 und Rau 2023 ausgewertet.

Bei Rudloff 2014 zeigte sich zwar ein höheres mediane Gesamtüberleben (IG: 11,3 Monate vs. GC: 4,3 Monate), allerdings lässt sich hieraus aufgrund der geringen Probandenanzahl keine statistische Signifikanz ableiten.

Bei Rau 2023 war das mediane Gesamtüberleben in beiden Probandengruppen gleich (CG 14,9 Monate (95% KI: 7.0-19.4) vs. IG 14.9 Monate (95% KI 8.7-17.7); $p= 0.1647$). Hier muss dazu gesagt werden, dass die Kontrollgruppe auch zytoreduktive Chirurgie als Therapiebestandteil hatte und nicht nur systemische Chemotherapie. Die Interventionsgruppe hatte zusätzlich eine HIPEC nach der zytoreduktiven Chirurgie.

Medianes Überleben

Das mediane Überleben wurde lediglich in der Studie von Rudloff 2014 mit 8 Monaten, zum Zeitpunkt der Veröffentlichung; für die Interventionsgruppe beschrieben. Ein medianes Überleben der Kontrollgruppe wurde nicht beschrieben.

Rate an Rezidiven

Keine der drei Studien hatte eine Rate an Rezidiven als patientenrelevanten Endpunkt definiert.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde nur in den Studien Reutovich 2019 und Rau 2023 ausgewertet.

Bei Reutovich 2019 war das 3-Jahres progressionsfreie Überleben signifikant höher in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ((47% (95% KI 36-61)) vs. (27% (95% KI 17-43)) $p= 0.0024$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug in der Interventionsgruppe 28 Monate und in der Kontrollgruppe 13 Monate.

Bei Rau 2023 war das progressionsfreie Überleben in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe ((7.1 Monate (95% KI 3.7-10.5)) vs. (3.5 Monate (95% KI 3.0-7.0); $p= 0.0472$)). Die Ergebnisse dieser beiden Studien sind nur schwer vergleichbar, da sich die Charakteristika der Probanden der zwei Studien erheblich unterscheiden (vgl. [Tabelle 9](#)).

Häufigkeit schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen

Die Häufigkeit schwerer und lebensbedrohlicher Nebenwirkungen wurde nur in den Studien Reutovich 2019 und Rau 2023 ausgewertet. Rudloff 2014 berichtet zwar vereinzelt von therapieassoziierten Komplikationen, diese werden allerdings nicht statistisch beschrieben. Darüber hinaus fehlt eine Beschreibung vom Auftreten von Komplikationen in der Kontrollgruppe, so dass sich keine statistische Aussage hieraus ableiten lässt.

Reutovich 2019 beschreibt einen nicht signifikanten Unterschied in postoperativen Komplikationen zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (IG: 20 Komplikationen bei 13 Patienten (17.1%); CG: 12 Komplikationen bei 11 Patienten (14.1%) $p=0.254$).

Rau 2023 beschreibt einen nicht signifikanten Unterschied im Vorkommen von schweren unerwünschten Nebenwirkungen während der präoperativen Chemotherapie und 30 Tage nach der Operation in beiden Gruppen (IG: 46% und 43,6% vs. CG: 62% und 38,1%; $p=0,160$ bzw. $p=0,79$). Schwere HIPEC-assoziierte Nebenwirkungen wurden in keiner der beiden Studien festgestellt.

Evidenzbewertung

Der Evidenzgrad der Studie Rudloff et al. 2014 wurde aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und hohen methodischen Einschränkungen auf 3 abgewertet.

Der Evidenzgrad der Studie Reutovich et al. 2019 wurde aufgrund von Indirektheit auf 2- abgewertet.

Der Evidenzgrad der Studie Rau et al. 2023 wurde aufgrund von Indirektheit auf 2- abgewertet.

Tabelle 9: Evidenztabelle zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Peritonektomie mit HIPEC im Vergleich zur Standardtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom auf der Grundlage von Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
Rudloff et al. 2014 07/2009 to 04/2012 USA	single center randomized controlled trial determine if the use of gastrectomy, HIPEC and systemic therapy would result in an 8-month increase in overall survival, from a median of 12 to 20 months when compared to systemic chemotherapy alone	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Histologically or cytologically confirmed gastric adenocarcinoma with or without prior resection of the primary or metastatic disease • Limited metastatic disease that is measurable by CT, mandatory PET scan and/or MRI: <ul style="list-style-type: none"> • -Esophageal invasion <4 cm that does not require thoracotomy • -Hepatic metastases (unilateral or bilateral, ≤ 5 lesions, ≤ 15 cm total diameter) • -Primary peritoneal metastases without clinically significant ascites or intestinal obstruction • -Lung metastases (≤ 3 unilateral/bilateral, 9 cm total diameter) • -Patients who present with both hepatic and peritoneal metastases must have no evidence of extensive paraaortic/retropancreatic lymph node metastases • All disease should be deemed resectable to negative margins based on imaging studies 	<u>IG (n=9):</u> <ul style="list-style-type: none"> • gastrectomy and/or metastasectomy (within 14 days) • Patients with proximal lesions underwent total gastrectomy with a 2-4cm esophageal margin, those with distal lesions subtotal gastrectomy with ≥5cm proximal margins. • HIPEC: using a closed circuit of oxaliplatin solution at 460mg/m² in 5% dextrose in water (D5W) at 41°C for 30 minutes. Prior to perfusion a single dose each of fluorouracil (5-FU) 400 mg/m² IV in 50 ml D5W and leucovorin 20 mg/m² IV in 50 ml D5W were administered over 5 minutes • At completion of the perfusion, the abdomen was opened and copiously irrigated. <u>CG (n=8):</u> <ul style="list-style-type: none"> • FOLFIXIRI treatment (within 14 days) once every 14 days, and repeated for 12 cycles (approximately 6 months). 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Overall survival <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • progression free survival 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Median OS in the IG was 11.3 months vs. in the CG 4.3 months. • No patient in the CG lived beyond 12 months. • Four patients in the surgery arm lived beyond 12 months, three close or longer than 2 years, and one beyond 4 years. • All patients surviving beyond 12 months in the IG achieved a complete cytoreduction score of 0 and had an initial Peritoneal Cancer Index of ≤15. 	3 Abwertung aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und methodischer Einschränkungen

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		<ul style="list-style-type: none"> • Patients with or without prior chemotherapy treatments for metastatic disease • Age > 18 years • Clinical performance status of ECOG ≤ 2 • Life expectancy > 3 months • No history of prior/other malignancies within the 2 years prior to enrollment except for basal cell carcinoma • Laboratory parameters within acceptable limits to undergo surgical resection and/or systemic chemotherapy <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior treatment with FOLFOXIRI • Patients with both pulmonary and peritoneal metastases • Active systemic infections, coagulation disorders or other major medical illnesses • Brain metastases or a history of brain metastases • Childs B or C cirrhosis or with evidence of severe portal hypertension by history, endoscopy, or radiologic studies • Weight < 40 kg • Significant ascites > 1000 cc in the absence of peritoneal disease • History of congestive heart failure and/or an LVEF < 40% 	<ul style="list-style-type: none"> • On treatment Day #1 irinotecan was administered IV over 90 minutes followed by leucovorin and oxaliplatin, given concomitantly over 2 hours, followed by 5-FU given via continuous infusion (CIV) over 48 hours. <p>Clinical follow-up was every two months during chemotherapy, then every 3 months for the first two years, and every 6 months for 3 years.</p>			

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		<ul style="list-style-type: none"> • Significant COPD or other chronic pulmonary restrictive disease with PFT's indicating an FEV1 < 50% or a DLCO < 40% predicted for age • Concomitant medical problems that would place the patient at an unacceptable risk for a major surgical procedure <p>IG (n=9) vs. CG (n=8)</p> <p>Age (years/range): 45(31-45) vs. 52 (39-68)</p> <p>Gender (female/male): 3&6 vs. 4&4</p> <p><u>FOLFOXIRI SC postoperative (IG):</u> Never started: n=4; Started late (>8 wks post-op): n=1; Completed 12 cycles: n=3; Total # chemo cycles completed/patient receiving: 45/n=5</p> <p><u>FOLFOXIRI SC alone (CG):</u> Never started: n=2; Started late (>8 weeks post-op): N/A; Completed 12 cycles: n=2; Total # chemo cycles completed/patient receiving: 31/n=6</p>				

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
Zusammenfassende Beurteilung						
Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "Maximal cytoreductive surgery combined with regional (HIPEC) and systemic chemotherapy in selected patients with gastric carcinomatosis and limited disease burden can achieve prolonged survival. (...) On-going study of this multi-modality therapeutic approach is warranted."						
Schlussfolgerung des Begutachters: Monozentrische randomisierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 17 Patienten, bei denen ein Adenokarzinom des Magens entweder in die Leber, die Lunge oder ins Peritoneum metastasiert war, und dem Vergleich zwischen einer Therapie, basierend auf Peritonektomie mit HIPEC und anschließender systemischer Chemotherapie und einer Therapie, welche alleinig eine systemische Chemotherapie beinhaltet. Das mediane Überleben ist in der Interventionsgruppe zwar höher, aufgrund der geringen Probandenanzahl lässt sich allerdings keine statistische Signifikanz draus ableiten. Es existieren hohe methodische Einschränkungen, aufgrund einer nicht vorhandenen Verblindung der Studienteilnehmer/behandelnden Personen, einer nicht erkennbaren Verblindung der Endpunkterhebung und eines nicht vollständig erkennbaren Intention-to-Treat-Prinzips. Darüber hinaus wurden im Studienprotokoll beschriebene Endpunkte in der Analyse nicht weiter beachtet, Effektstärke und Konfidenzintervall der Studie wurden auch nicht angegeben. Aufgrund der geringen Präzision der Effektschätzer und hohen methodischen Einschränkungen wurde der Evidenzgrad auf 3 abgewertet.						
Reutovich et al. 2019 04/2008 to 08/2016 Belarus	single center randomized controlled trial Evaluation of HIPEC in reducing MPM risks in patients with resectable serosa-invasive gastric cancer	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients with histologically confirmed gastric cancer, aged 18-70, T4a-bN0-3-M0, stage IIB-IIIC, with preoperative ECOG status of 0-1, without esophageal involvement, who underwent a potentially curative operation (i.e. R0 resection) resectable serosa-invasive gastric cancer, Borrmann type III-IV <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> metastatic disease NYHA class III-IV history of infectious disease or myocardial infarction over the previous 6 months 	<u>IG (n=76) & CG (n=78):</u> <ul style="list-style-type: none"> Surgical treatment consisted of total or partial (distal subtotal resection) gastrectomy with free margins (R0 resection) and D2 lymph node dissection, in case of necessity supplemented by liver, distal. pancreatic or transverse colon resections. <u>IG (n=76):</u> <ul style="list-style-type: none"> HIPEC was performed after gastrectomy/ alimentary tract reconstruction and wound closure. HIPEC was administered for 1h with an automatic HIPEC device (Thermochem HT-1000 (ThermaSolutions, Inc., USA)). 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> progression free survival <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> postoperative complications HIPEC-related complications 	<u>PFS:</u> <u>3-year PFS:</u> <ul style="list-style-type: none"> median follow-up: 41 months (47 vs. 38 months) 3-year PFS survival higher in IG (47% (95% CI 36-61)) vs. (27% (95% CI 17-43)) - p = 0.0024. Median PFS time was 28 vs. 13 months disease less progression in IG: 36/68 patients (52.9%) vs. CG: 42/55 patients (76.4%) (p = 0.009) combined treatment (surgery + HIPEC) resulted in a 	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		<ul style="list-style-type: none"> history of significant ventricular arrhythmia <p>IG (n=76) vs. CG (n=78)</p> <p>Age (years) ± SD 56 ± 8 vs. 56 ± 9</p> <p>Gender (male/female) 50/26 vs. 45/33</p>	<ul style="list-style-type: none"> Perfusate used was Ringer's solution (5-6L) mixed with cisplatin 50 mg/m² + doxorubicin 50 mg/m² warmed to an inflow temperature of 42 °C. Neither pre- nor postoperative systemic chemotherapy was administered to the patients. The evaluation of toxic complications was conducted during 90 days from administering combined therapy. <p><u>IG & CG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Follow-up performed every 3 months during the first year after the treatment and every 6 months during the second and subsequent years. MPM such as massive ascites, enhanced nodules located in the abdominal or pelvic cavity, abnormal wall thickness of the intestine were monitored by performing CT and ultrasonography and by second-look laparoscopy and peritoneal biopsy every year after the treatment or where there was a suspicion of gastric cancer progression. Hematogenous and distant lymph node metastases (par-aortic, mesenteric, and extraabdominal lymph 		<p>statistically significant decrease in the MPM rate compared with surgery alone - 16/68 (12.8%) vs. 39/ 55 (27.6%), p < 0,001 and a significant decrease in the MPM cumulative incidence with a simultaneous increase in the cumulative incidence of DM.</p> <p><u>Postoperative complications:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> IG: 20 complications in 13 patients (17.1%); CG: 12 complications in 11 patients (14.1%) ->difference in complications not statistically significant (p = 0.254) Surgery-related complications: IG: 9 (12%); CG: 5 (6%) Non-surgical complications: IG: 11 (14.5%); CG: 7 (9%) IG: esophagojejunal anastomotic leak with a lethal outcome in 2 patients (2.6%) 90-days postoperative mortality rate in the cohort: 1.3%. 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
			nodes) were classified as distant metastases.		<p>HIPEC-related complications:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation of HIPEC toxicity showed neither toxic complications of IV-V degree nor haematological toxicity. No chemotherapy-related death occurred. 	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In conclusion, our analysis indicates that HIPEC may have a positive role in advanced gastric cancer treatment improving the prognosis for patients. At the same time, our findings point to a need for combining HIPEC with systemic chemotherapy. But further studies are warranted to assess the possible benefits that could be gained from using this promising complex adjuvant treatment modality.”

Schlussfolgerung des Begutachters: Monozentrische randomisierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 154 Patienten mit histologisch gesichertem Magenkrebs, die sich einer potenziell kurativen Operation unterzogen haben und dem Vergleich zwischen einer Therapie, basierend auf einer HIPEC nach der Magenkrebsresektion und einer Therapie, welche alleinig die Magenkrebsresektion beinhaltet. Es existieren moderate methodische Einschränkungen, aufgrund einer nicht vorhandenen Verblindung der Studienteilnehmer/behandelnden Personen, einer nicht erkennbaren Verblindung der Endpunkterhebung und eines nicht vollständig durchgesetzten Intention-to-Treat-Prinzips. Die Studie weist eine gewisse Indirektheit auf, da sich die Studienpopulation nur auf Patienten mit serosainvasivem Magenkarzinom (T4) beschränkt. Aufgrund von Indirektheit wurde der Evidenzgrad auf 2- abgewertet.

Rau et al. 2023 03/2014 and 06/2018 Germany	prospective, randomized, open, multicenter, and parallel group study Exploration of the impact of HIPEC after CRS on overall survival	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Histological proved diagnosis of peritoneal metastasized gastric cancer including carcinoma of the AEG No evidence of other distant metastases than peritoneal carcinomatosis with exception of Krukenberg Tumors Peritoneal staging with laparoscopy (or explorative laparotomy) and estimation of PCI 	<u>IG (n=52):</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients will be treated with a preoperative chemotherapy as described for the control group. EOX or CCT depending on the HER-2 status. CRS will be performed 2 to 3 weeks after end of last chemotherapy cycle. HIPEC with mitomycin C and cisplatin either at the time of CRS or a delayed HIPEC within 5-7 days. 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Overall survival <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> progression free survival distant metastasis free survival 	<u>Overall survival:</u> <ul style="list-style-type: none"> The median OS for both groups was 14.9 months (CG 14.9 months (95% CI: 7.0-19.4) vs. (IG 14.9 months 95% CI: 8.7-17.7; p=0.1647). <u>Progression free survival:</u> <ul style="list-style-type: none"> PFS was significantly improved from 3.5 months 	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit
--	--	--	--	--	---	--

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		<p>with the possibility of 80% tumor reduction at cytoreductive surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Karnofsky Index 70% or better • Written informed consent is obtained prior to commencement of trial treatment • Patients age 18 Years to 75 <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Other than peritoneal metastasis of the gastric cancer incl. AEG and Krukenberg tumors • Previous or concurrent malignancies, with the exception of adequately treated basal cell carcinoma of the skin or in situ carcinoma of the cervix • Any previous chemotherapy or radiotherapy, and any investigational treatment for gastric cancer • Active systemic infections • Patients with known interstitial lung disease with NYHA classification > 2 • Serious cardiac dysrhythmia or condition, NYHA classification of III or IV, congestive cardiac failure • cardiac arrhythmia • Uncontrolled hypertension (diastolic blood pressure constantly >100 mm Hg, systolic blood pressure constantly > 180 mm Hg). 	<ul style="list-style-type: none"> • HIPEC: Mitomycin C: 15 mg/m² (max. 30 mg/ m², max. 5 L Perfusion). Cisplatin: 75 mg/m²/L (max. 150 mg/m², max. 5 L Perfusion). 4-12 weeks after cytoreductive surgery 3 cycles postoperative chemotherapy will be applied. • Patients may get a HIPEC intervention without surgical cytoreduction if contraindication to the drugs can be excluded. • In case of therapy failure patients will be continued to be treated by the responsible investigator according to his medical status. <p><u>CG (n=53):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Preoperative chemotherapy 3 cycles, each cycle 21 days. • Patients with negative or unknown HER-2 status receive Epirubicin 50 mg/m² infusion (maximum 100mg/d). Oxaliplatin 130 mg/m² infusion (maximum 260 mg/d) and capecitabine oral 625 mg/m² two times a day (maximum 2500 mg/d). • Patients with positive HER-2 status receive: Cisplatin : 80 mg/m² infusion (maximum of 160 mg/d). Capecitabine: 	<ul style="list-style-type: none"> • 30-days complication rate (ranked from grade 0-5 according to CTCAE V4.0) • quality of life <p><u>Other Outcomes Measures:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • frequency of toxicity and adverse events • frequency of necessary secondary surgical procedures and the length of hospitalisation 	<p>(95% CI 3.0-7.0) in the CG to 7.1 months (95% CI 3.7-10.5; p=0.0472) in the IG.</p> <p><u>Distant metastasis free survival:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • The IG showed a better MFS 10.2 months (95% CI: 7.7-14.7) compared to 9.2 months (95% CI: 6.8-11.5; p=0.0286) <p><u>30 days complication rate:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with grade > 3 adverse events during preop chemotherapy and 30 post-op days were similar in both groups (46% and 43.6% in the IG, 62% and 38.1% in CG; p=0.160 and p=0.79, respectively). <p><u>HIPEC-related complications:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Additional HIPEC did not compromise patient's safety 	

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		<ul style="list-style-type: none"> • Inadequate bone marrow function at the beginning of the trial, defined as platelet count less than <150 GPT/L or neutrophil granulocyte count less than <1.5 GPT/L • cardiac function EF < 55% • Inadequate renal function at the beginning of the trial, defined as GFR less than <60 ml/min • Inadequate liver function at the beginning of the trial, defined as Bilirubin >1.5 times ULN • Active vaccination within 6 weeks prior to randomization • Active hepatitis B or C infection • Female patients who are pregnant or breast feeding • Fertile female patients (defined as women with less than a 12-month elapse after the last menstruation) not using an acceptable form of contraception during the trial • Missing of capacity to contract • contraindication to the drugs which are used in the trial • Participation in another therapeutic clinical trial • Persons institutionalised due to regulatory actions ore by court order. <p>IG (n=52) vs. CG (n=53)</p>	<p>oral 1000 mg/m² (two times a day maximum of 4000 mg/d), on day 1-14. Trastuzumab: 8 mg/kg infusion (on cycle 1 and 6 mg/kg on cycle 2 and 3).</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRS is performed and 4-12 weeks after CRS 3 cycles of postoperative chemotherapy must be applied. In case of therapy failure patients will be continued to be treated by the responsible investigator according to his medical status. 			

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		Age, years (Median (interquartile range)) 56 (48-65) vs. 56 (50-63) Gender (male/female) 29/23 vs. 29/24				

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This study showed no OS difference between CRS + HIPEC and CRS alone. PFS and MFS were significantly better in the CRS + HIPEC group, which needs further exploration. HIPEC did not increase adverse events.

Schlussfolgerung des Begutachters: Multizentrische randomisierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 105 Patienten mit histologisch gesichertem Magenkrebs, einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ohne Nachweis anderer Fernmetastasen und dem Vergleich zwischen einer Therapie, basierend auf einer neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von zytoreduktiver Operation mit HIPEC und postoperativer Chemotherapie und einer Therapie, welche nach einer neoadjuvanter Chemotherapie und zytoreduktiver Operation keine HIPEC anschließt, sondern nur eine postoperative Chemotherapie. Es existieren moderate methodische Einschränkungen, aufgrund einer nicht vorhandenen Verblindung der Studienteilnehmer/behandelnden Personen, einer nicht erkennbaren Verblindung der Endpunkterhebung und weiteren beschriebenen Studienlimitationen. Aufgrund der Tatsache, dass die Kontrollgruppe ebenfalls zytoreduktive Chirurgie als Therapie erhalten hat und nicht nur Chemotherapie, weist die Studie eine gewisse Indirektheit zum oben genannten PICO-Schema auf und wurde aufgrund dieser auf den Evidenzgrad 2- abgewertet.

AEG: Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction; CCT: cisplatin, capecitabine and trastuzumab; CebM: Centre of evidence-based Medicine; CG: control group; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRS: cytoreductive surgery; CT: computer tomography; DCLO: diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; DM: distant metastases; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EF: ejection fraction; EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine; FEV1: forced expiratory volume in 1 second; FOLFOXIRI: chemotherapy regimen made up of folonic acid, fluorouracil, oxiplatin and irinotecan; GC: gastric cancer; GFR: glomerular filtration rate; GPT/L: gigapartikel/liter; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; i.e.: id est; IG: Intervention group; IV: intravenous; LVEF: left ventricular ejection fraction; MFS: distant metastasis free survival; MPM: metachronous peritoneal metastases; MRI: magnetic resonance imaging; N: number of studies; n: number of patients; N/A: not applicable; NYHA: New York Heart Association; OS: overall survival; PC: peritoneal carcinomatosis; PCI: Peritoneal Cancer Index ; PFS: progression free survival; PET: Positron emission tomography; PFT: pulmonary function test; RCT: randomized controlled trial; RR: relative risk; SC: systemic chemotherapy; SD: standard deviation; ULN: upper limit of normal

Ergebnisse zu Frage 2

Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz und Primärstudien

Die systematische Suche zu Frage 2 ergab 11 Treffer. Nach einer ersten Sichtung auf Titel und Abstract wurden fünf Studien (eine SR und vier RCTs) (8-12) auf Volltext gescreent. Da die SR (11) und eine der RCTs (12) in ihrem Umfang für die Fragestellung nicht aussagekräftig genug waren, eigneten sich nur die drei RCTs Chen et al. (2020) (8), Martins et al. (2022) (9) und Pittayanon et al. (2023) (10) zu einer weiteren Bewertung. Eine Liste mit eingeschlossenen Studien, sowie eine Liste mit ausgeschlossenen Studien finden sich im Anhang. Die Auswahl der geeigneten Studien wird in [Abbildung 2](#) zusammenfassend dargestellt.

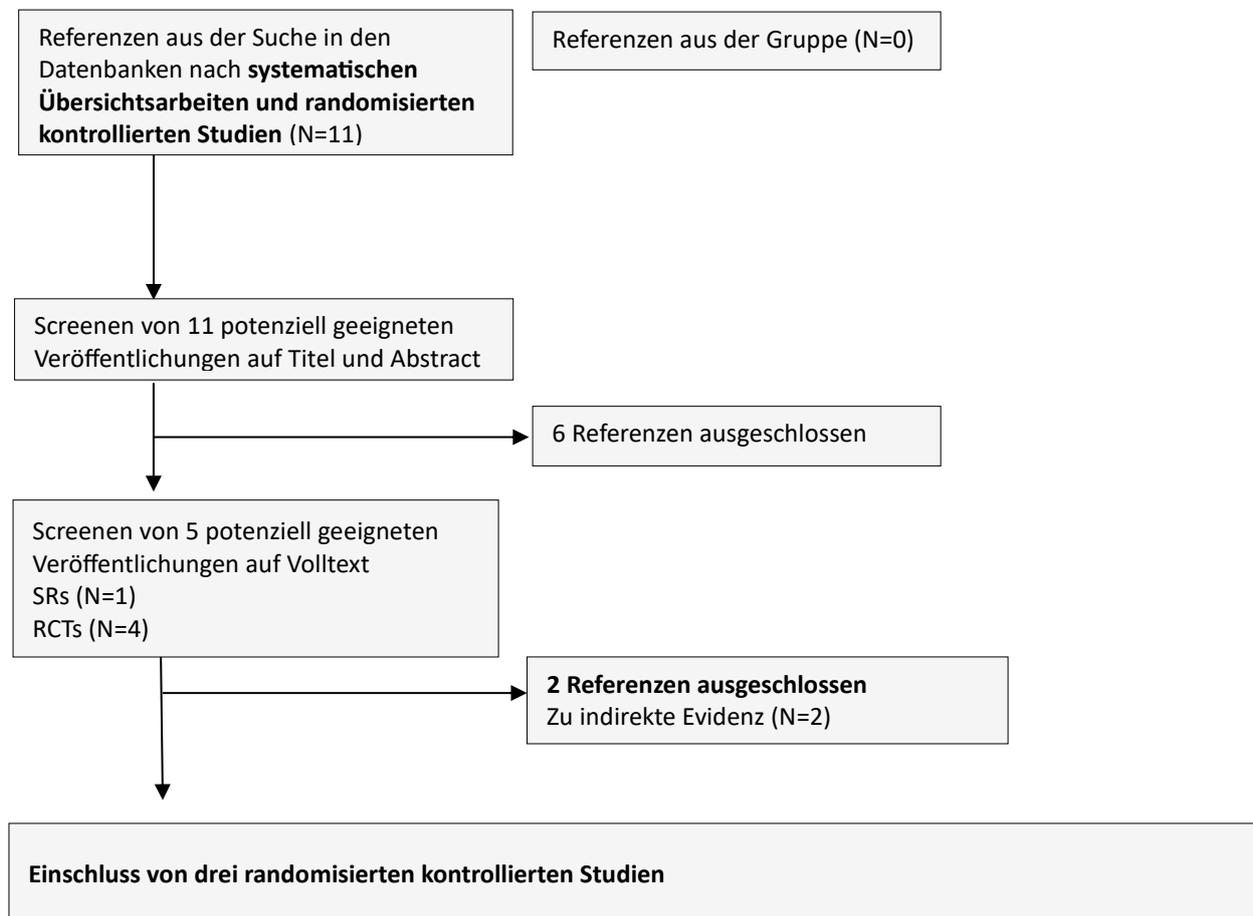


Abbildung 2: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämospay im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit einer Tumorblutung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Primärstudien

Bewertung der Qualität und Evidenztabelle

Alle drei eingeschlossenen Studien wiesen moderate Einschränkungen der methodischen Qualität auf. Dies lag bei allen drei Studien zum einen an der fehlenden Verblindung des behandelnden Endoskopikers, welche jedoch aufgrund der Art der Intervention nicht möglich war. Die Studie Pittayanon 2023 beschreibt zusätzlich eine fehlende Verblindung des primären Arztes (ein Onkologe, der Mitglied des multidisziplinären Teams war), der für seinen jeweiligen Patienten über die Notwendigkeit einer zusätzlichen nicht-endoskopischen Blutstillung oder onkologischen Behandlung, sowie über mögliche andere Behandlungen während der Aufnahme und Nachsorge entschied. Zum anderen berichten Pittayanon 2023 und Martins 2022 von weiteren Studienlimitationen, während diese bei Chen 2020 unklar bleiben.

Tabelle 10: Beurteilung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit einer Tumorblutung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom

Studie	Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuweisung	Verblindung der Studienteilnehmer	Verblindung der Behandelnden Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine Sonstigen Probleme	Gesamtbeurteilung
Chen 2020	😊 ^a	😊 ^b	😊 ^c	😞 ^c	😊 ^c	😊 ^d	moderat
Martins 2022	😊 ^e	😊 ^e	😊 ^f	😞 ^g	😊 ^h	😞 ⁱ	moderat
Pittayanon 2023	😊 ^j	😊 ^k	😊 ^k	😞 ^k	😊 ^k	😞 ^l	moderat

😊: Verzerrungsrisiko gering; 😞: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch

a: „using a confidential centralized random allocation that was accessed by a dedicated 24-hour phone line.“
b: „All personnel were blinded to randomization allocation except the central coordinator who was not involved in patient care or data analysis.“
c: „Because of the nature of the procedures, the patient and personnel abstracting and analyzing the data were blinded to the treatment allocation, but the treating endoscopist was not because of the need for photodocumentation.“
d: nicht beschrieben
e: „Randomization was performed by brown concealed envelopes arranged by blocks during index endoscopy.“
f: „The information that the patient had been included in TC-325 protocol was included in the endoscopy report, without mention to the allocation group“
g: „All healthcare personal (...) were blinded to the allocation group (except the endoscopist)“
h: nicht beschrieben
i: „First, this was a single-center study (...) with very debilitated patients manifesting advanced disease. Selection bias may have influenced the results, which could limit the external validity of our findings.“/ „We achieved 62 % of the planned cohort, which impacted study power.“
j: „central randomization was carried out in a 1:1 ratio in blocks of 4“
k: „blinding of the endoscopist is not possible (...) any research team member or investigator assessing the patient after the initial endoscopy and involved in data collection or analysis, as well as the patient, and research nurse will be blinded to treatment allocation.“ (study protocol NCT03855904)/ „The primary physician (an oncologist who was a member of the multidisciplinary team), who was not blinded to treatment allocation, decided for a given patient on the need thereafter for any additional nonendoscopic hemostasis or oncologic treatment (...) as well as possible other treatments during the admission and follow-up. These were recorded.“
l: „This study included only patients with good performance status (ECOG scores of 0–2), permitted the use of epinephrine injection alone as a standard approach, and did not aim to assess the survival benefit attributable to TC-325.“

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabelle 11: Bewertung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit einer Tumorblutung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom auf Endpunktebene

Endpunkte	30-Tage-Sterblichkeit		30-Tage-Reblutung		Verringerte Komplikationen		erneute chirurgische/ endoskopische Intervention	
	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Verblindete Endpunkterhebung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips
Chen 2020	😊 _{a,c}	😊 _{b,c}	😊 _a	😊 _b	n.b.	n.b.	😊 _a	😊 _b
Martins 2022	😊 _a	😊 _d	😊 _a	😊 _d	n.b.	n.b.	😊 _a	😊 _d
Pittayanon 2023	😊 _e	😊 _f	😊 _e	😊 _e	n.b.	n.b.	😊 _e	😊 _e
😊: Verzerrungsrisiko gering; 😇: Verzerrungsrisiko unklar; 😞: Verzerrungsrisiko hoch a: objektiv erhebbarer Endpunkt b: „Because of the potential rate of crossovers in both directions, the primary analysis was conducted on an intention-to-treat basis.“ c: nur 180-Tage-Sterblichkeit aufgelistet, 30-Tage-Serblichkeit aber narrativ beschrieben d: 59 der anfangs 62 Patienten wurden ausgewertet (95%) e: “Patients and outcome assessors were blinded to the assigned treatment.” f: “The remaining 112 patients were randomized (...) The final study population analyzed thus totaled 106 patients” CG: Kontrollgruppe; IG: Interventionsgruppe; ITT: Intetion-to-treat; n.b.: nicht berichtet								

Charakteristika der Primärstudien

Es wurden drei randomisierten Studien (Chen 2020, Martins 2022, Pittayanon 2023) identifiziert.

Die Studien wurden im Zeitraum von 2014 bis 2022 in Kanda (Chen 2020), Brasilien (Martins 2022) und Thailand (Pittayanon 2023) monozentrisch (Martins 2022) oder multizentrisch (Chen 2020, Pittayanon 2023) durchgeführt.

Sie schließen Patienten mit einer akuten oberen oder unteren Gastrointestinal-Blutung aufgrund einer malignen Erkrankung des Magen-Darm-Trakts (primär oder metastasiert) oder dem Verdacht einer solchen (Chen 2020, Pittayanon 2023) und Patienten mit einer akuten oberen GI-Blutung aufgrund einer malignen Erkrankung des oberen Magen-Darm-Trakts (primär oder metastasiert) (Martins 2022) ein.

Bei Chen et al. 2020 stellten obere Gastrointestinal-Blutungen die klare Mehrheit, ohne jedoch dabei auf die genaue Lokalisation einzugehen. Bei Martins et al. 2022 stellen zum einen Patienten mit Magenkrebs den größten Teil der Patientenpopulation (42%). Zum anderen ist der Magen, als Blutungslokation, mit 58% der Fälle am meisten vertreten.

Pittayanon et al. 2023 gibt lediglich an, dass etwa 53% der Patienten entweder Krebs des oberen Magen-Darm-Trakts, ein Lymphom, oder an einen GIST (Gastrointestinaler Stroma Tumor) als Krebserkrankung hatten, und, dass 9 von den Patienten mit Krebs des oberen Magen-Darm-Trakts ein Adenokarzinom des Magen hatten.

Die kompletten Studiencharakteristika sind in [Tabelle 12](#) beschrieben.

Ergebnisse

30-Tage-Sterblichkeit

Chen et al. 2020 konnte keinen signifikanten Unterschied in der 30-Tage-Sterblichkeit ermitteln (IG: 50 % vs. CG: 40 %). Darüber hinaus lassen sich aus der Studie, aufgrund der geringen Probandenanzahl, keine statistisch signifikanten Unterschiede ableiten.

Auch Martins et al. 2022 konnte keinen Unterschied in der 30-Tage-Sterblichkeit feststellen (IG: 28.6 % vs. CG: 19.4 %, $p=0.406$), und auch hier lassen sich, aufgrund der geringen Probandenanzahl, keine statistisch signifikanten Unterschiede ableiten.

Pittayanon et al. 2023 hatte zwar eine genügend große Patientenpopulation, aber auch hier konnte kein Unterschied in der 30-Tage-Sterblichkeit festgestellt werden (IG: 87.3% vs. CG: 92.2%, KI 0.49–5.70; $p=0.41$).

30-Tage-Reblutung

Bei Chen et al. 2020 war die 30-Tage-Reblutungsrate in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe numerisch niedriger (20% vs. 60%; $p=0,170$), aufgrund der geringen Probandenanzahl, lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ableiten.

Ähnlich verhält es sich bei Martins et al. 2022: (IG: 32.1% vs. CG: 19.4 %; $p= 0.26$).

Nur in der Studie von Pittayanon et al. 2023 konnte ein signifikant niedrigeres Auftreten von Reblutungen innerhalb von 30 Tagen festgestellt werden (IG: 2.1% vs. CG: 21.3%; KI 0.01–0.80; $p=0.003$). Dieser Unterschied zu den anderen beiden Studien resultiert am ehesten aus dem Einschlusskriterium, dass die Patienten keinen ECOG-Score höher 2 haben durften.

Verringerte Komplikationen

Eine verringerte Komplikationsrate wurde in keiner der Studien als Endpunkt erhoben. Es existieren lediglich narrative Beschreibungen, oder erhobene Endpunkte, wie z.B. die Menge an verabreichten Blutkonserven, welche auf weitere Komplikationen hindeuten könnten, was jedoch keine statistische Analyse zulässt.

Erneute chirurgische/endoskopische Intervention

Eine erneute endoskopische Intervention wurde nur in Martins et al. 2022 erfasst (IG: 1 Patient (3.6%) vs. CG: 1 Patient (3.2%) ($p= > 0.999$)) Statistisch signifikant ist dieses Ergebnis aufgrund der geringen Probandenanzahl nicht. Ebenso wenig wie die, von dieser Studie, erfassten zusätzlichen nicht-endoskopischen Interventionen zur Blutstillung. Hier gilt für chirurgische Interventionen: IG: 3.6 % vs. CG: 6.5 %; $p= 0.615$

Chen et al. 2020 konnte keinen signifikanten Unterschied im Aufkommen erneuter chirurgischer Intervention feststellen (IG: 10% vs. CG: 20%, $p=1.00$).

Das Aufkommen erneuter chirurgischer Intervention lag bei Pittayanon bei der Interventionsgruppe bei 35.7%, bezogen auf die 28 Patienten, welche einer zusätzlichen nicht-endoskopischen Hämostase oder onkologischen Behandlung bedurften. Bei der Kontrollgruppe waren es 53.1%, bezogen auf die 32 Patienten, welche einer zusätzlichen nicht-endoskopischen Hämostase oder onkologischen Behandlung bedurften.

Evidenzbewertung

Zu der Vergleichbarkeit der Ergebnisse muss gesagt sein, dass sich die verschiedenen Patientenpopulation teilweise stark unterschieden. Zum einen in der Tumorentität, sowie der Blutungslokalisierung. Zum anderen bestand die Patientenpopulation von Pittayanon et al. 2023 nur aus Patienten mit einem ECOG-Score nicht höher als 2.

Zu der geringen Teilnehmeranzahl in der Studie muss gesagt sein, dass das übergeordnete Ziel dieser Pilotstudie nur die Feststellung der Durchführbarkeit und weiterer Gestaltung einer endgültigen Studie mit mehr Teilnehmern war und nie geplant war mehr als 20 Patienten einzuschließen.

Die Studie Chen et al. 2020 wurde aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und Indirektheit auf den Evidenzgrad 3 abgewertet.

Die Studie Martins et al. 2022 wurde ebenfalls aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und Indirektheit auf den Evidenzgrad 3 abgewertet.

Da die Studie Pittayanon et al. eine genügend große Patientenpopulation, welche signifikante Aussagen zulässt, besitzt, wurde sie nur aufgrund von Indirektheit auf den Evidenzgrad 2- abgewertet.

Tabelle 12: Evidenztabelle zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit einer Hämostase mittels Hemospray im Vergleich zu einer konventionellen endoskopischen Blutstillung bei Patienten mit einer Tumorblutung bei fortgeschrittenem Magenkarzinom auf der Grundlage von Primärstudien

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
Chen et al. 2020 04/2014 to 06/2016 Canada	Multicenter randomized controlled trial Assess feasibility and determine estimates of efficacy of TC- 325 (Hemospray) compared with SOC in terms of initial hemostasis and recurrent bleeding rates in comparable groups of patients with malignant GI bleeding	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients with a known upper or lower luminal GI malignancy (primary or metastatic, diagnosed within the past 2 years) Patients without previously diagnosed malignancy but who were admitted with acute GI bleeding suspected to be because of a malignant lesion Patients previously treated with TC-325 (outside of the study for known or unknown malignant GI bleeding), if 72 hours had elapsed before randomization to allow elimination of previous TC-325 powder from the GI tract (based on a suggested powder residency time of 12-24 hours) <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Age under 18 years active (spurting or oozing) bleeding because of nonmalignant GI sources (<u>IG & CG:</u> <ul style="list-style-type: none"> The allocated treatment was performed once the source of the bleeding had been identified and suspected as a malignant upper or lower GI bleeding source based on the endoscopic appearance with or without the patient's known history of a primary or metastatic malignancy affecting the GI tract. Patients in both groups could be managed with additional treatments based on continued or recurrent bleeding using radiation treatment, radiologic embolotherapy, or surgery at the discretion of the treating team. <u>IG (n=10):</u> <ul style="list-style-type: none"> Treatment with TC-325 (Hemospray), an edoscopic hemostatic powder, applied to malignant bleeding 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Immediate hemostasis (absence of bleeding after 3 minutes of observation after the index therapeutic intervention) <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> Recurrent bleeding Adverse events at day 1 and follow-up outcomes at 30 days (transfusion requirements and use of additional hemostatic treatment modalities) and 6 months (duration of hospitalization, duration of stay in a monitored care unit, and all-cause mortality) 	<u>Immediate hemostasis:</u> <ul style="list-style-type: none"> IG: achieved in 90% (95% CI, 59.6%-98.2%) vs. CG: achieved in 40% (95% CI, 16.8%-68.7%) (p=0.057) <u>Recurrent bleeding:</u> <ul style="list-style-type: none"> recurrent bleeding rate was numerically lower in the IG compared with the CG at 180 days (20% vs 60%; p=0.170) and at 3 days (10% vs 20%); 30 days (20% vs 60%; p=0.170); 90 days (20% vs 60%; p=0.170) <u>Use of additional hemostatic treatment modalities:</u> <ul style="list-style-type: none"> Additional treatments to manage continued or recurrent bleeding (30-day) were used in 60% of patients in both the IG and CG: angiography (10% in each group, p=1.00), radiation therapy (40% and 30%, respectively; 	3 Abwertung aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		<ul style="list-style-type: none"> previously treated during a same malignant bleeding episode with an injection, mechanical, or thermal method of hemostasis IG (n=10) vs. CG (n=10) Age (years) ± years 68,2 ± 9,7 vs. 66,1 ± 20,9 Gender (male/female) 7/3 vs. 8/2 Initial bleeding source (upper GI/lower GI) 8/2 vs. 9/1	<u>CG (n=10):</u> <ul style="list-style-type: none"> The SOC arm included thermal therapies, such as heater probe, bipolar electrocautery, argon plasma coagulation, and laser photocoagulation, as well as injection treatments such as epinephrine and sodium tetradecyl sulfate. 		p=0.62), and surgery (10% and 20%, respectively; p=1.00). <u>Mortality:</u> <ul style="list-style-type: none"> mortality at the 6-month follow-up was 80% in both groups (p=1.0) mortality at 30 days was not significantly different between groups, 50% in IG and 40% in CG 	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "This pilot trial demonstrates the feasibility of TC-325 in malignant GI bleeding and provides results to help inform a larger randomized trial. Although not powered for such, results suggest that use of TC-325 is a very promising modality in malignant GI bleeding in achieving immediate hemostasis and may even result in decreased subsequent recurrent bleeding."

Schlussfolgerung des Begutachters: Multizentrische randomisierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 20 Patienten, welche eine akute obere oder untere GI-Blutung aufgrund einer malignen Erkrankung des GIT (primär oder metastasiert) aufweisen, und dem Vergleich zwischen einer blutstillenden Therapie, basierend auf Hemospray und konventionellen blutstillenden Therapien. Die Interventionsgruppe zeigt zwar eine Überlegenheit in Bezug auf sofortige Blutstillung und die 30-Tage-Reblutungsrate, allerdings lässt sich aufgrund der geringen Probandenanzahl keine statistische Signifikanz hieraus ableiten. Es existieren moderate methodische Einschränkungen, aufgrund einer fehlenden Verblindung des behandelnden Endoskopikers, welche jedoch aufgrund der Art der Intervention nicht möglich war, und keinerlei Erwähnungen von sonstigen Studienlimitationen. Da die Probandengruppe nicht nur aus Magenkarzinom-Patienten bestand, sondern auch Patienten mit anderen malignen Erkrankungen miteinschloss, weist die Studie eine erhebliche Indirekt auf. Aufgrund dieser und der geringeren Präzision der Effektschätzer wurde der Evidenzgrad auf 3 abgewertet.

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
Martins et al. 2022 08/2016 to 02/2020 Brazil	single center randomized controlled trial Comparison between the efficacy of TC-325 and the best clinical management in the treatment of malignant upper GI bleeding	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> patients with malignancy with suspected UGIB patients with a known diagnosis of malignancy from any site history of hematemesis, hematochezia, or melena in the last 48 hours endoscopic confirmation of bleeding from neoplasia (primary or metastatic) located in the upper gastrointestinal tract <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> bleeding from a non-malignant lesion previous treatment by another endoscopic method in the last 48 hours hemoglobin drop without overt bleeding neoplastic hemobilia patients under 18 years old 	<u>IG (n=28):</u> <ul style="list-style-type: none"> In the TC-325 group, the hemostatic powder was the only endoscopic therapy delivered. In the case of non-active tumor bleeding, but with tumor bleeding stigmata, endoscopic washing of the tumor surface with water jet was performed to remove the clot and reactivate bleeding or to induce brisk bleeding, so that TC-325 powder could adhere to the tumor surface and promote coagulation. If the tumor bleeding was not reactivated, the patient was excluded. <u>CG (n=31):</u> <ul style="list-style-type: none"> In the control group, endoscopic treatment was not mandatory. If the attending endoscopist judged that a specific treatment could benefit the patient, standard endoscopic therapies such as injection, clipping, argon plasm coagulation or others, could be applied. 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> 30-day mortality rate 30-day rebleeding rate <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> blood transfusion length of hospital stay 	<u>30-day mortality rate:</u> <ul style="list-style-type: none"> There were no differences in 30-day mortality rates (IG: 28.6 % vs. CG: 19.4 %, p=0.406). <u>30-day rebleeding:</u> <ul style="list-style-type: none"> occurred in 9 (32.1 %) IG patients and 6 (19.4 %) CG patients (p= 0.26) <u>New endoscopic therapy:</u> <ul style="list-style-type: none"> IG: 1 patient (3,6%) vs. CG: 1 patient (3,2%) (p= > 0.999) <u>Additional non-endoscopic hemostatic treatment:</u> <ul style="list-style-type: none"> IG vs. CG: surgery (3.6 % vs 6.5 %; p= 0.615) arteriography embolization (0 vs 6.5 %; p= 0.493) radiotherapy (42.9 % vs 51.6 %; p= 0.501) 	3 Abwertung aufgrund von geringer Präzision der Effektschätzer und Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		IG (n=28) vs. CG (n=31) Mean age (years) 55 vs. 62.1 Gender (male/female) 17/11 vs. 17/14 Gastric tumor(%) n=11 (39.3) vs. n=14 (45.2) Stomach as the location of tumor bleeding (%) n=16 (57.1) vs. n=18 (58.1)	<u>IG & CG:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cross-over was not contemplated in this trial. • Clinical data as status of the primary tumor, symptoms of the bleeding episode, hemodynamic signs, comorbidities, ECOG status, antiplatelet or anticoagulation drugs and laboratory exams, were collected. • All patients received omeprazole 40mg daily for the entire follow-up period (30 days). 			

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: "In conclusion, TC-325 was effective in achieving immediate hemostasis in patients with malignant GI bleeding, but did not reduce 30-day mortality, 30-day rebleeding, blood transfusion or length of hospital stay."

Schlussfolgerung des Begutachters: Monozentrische randomisierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 62 Patienten, welche eine akute obere GI-Blutung aufgrund einer malignen Erkrankung des oberen GIT (primär oder metastasiert) aufweisen, und dem Vergleich zwischen einer blutstillenden Therapie, basierend auf Hemospray und konventionellen blutstillenden Therapien. Die Interventionsgruppe zeigte keine signifikante Überlegenheit in Bezug auf eine 30-Tage-Reblutungsrate, noch auf eine 30-Tage-Sterblichkeit. Darüber hinaus lassen sich aufgrund der geringen Probandenanzahl keine statistische Signifikanz aus dieser Studie ableiten. Es existieren moderate methodische Einschränkungen, aufgrund einer fehlenden Verblindung des behandelnden Endoskopikers, welche jedoch aufgrund der Art der Intervention nicht möglich war, und weiteren Studienlimitationen. Da die Probandengruppe nicht nur aus Magenkarzinom-Patienten bestand, sondern auch Patienten mit anderen malignen Erkrankungen miteinschloss, weist die Studie eine erhebliche Indirektheit auf. Aufgrund dieser und der geringeren Präzision der Effektschätzer, wurde der Evidenzgrad auf 3 abgewertet.

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
Pittayanon et al. 2023 06/2019 to 01/2022 Thailand	multicenter, randomized controlled trial Evaluation of the efficacy of TC-325 in patients presenting with active malignant GI hemorrhage	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> Patients with acute upper or lower GI bleeding from a lesion that was suspected to be malignant at the index endoscopy <u>Exclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> no prior attempt at endoscopic hemostasis age under 18 years ECOG score of 3 or 4 no actively bleeding lesion (spurting or oozing) at the index endoscopy pregnancy/lactation bleeding from an overtly benign-appearing GI lesion at the index endoscopy IG (n=55) vs. CG (n=51) Age (years) ± SD 63.5± 10.4vs. 63.3 ± 11.6 Gender (male/female) 34/21 vs. 30/21	<u>IG (n=55):</u> <ul style="list-style-type: none"> Endoscopic treatment with TC-325 alone <u>CG (n=51):</u> <ul style="list-style-type: none"> Treatment in the form of sole/combination use of thermal (heater probe, bipolar coagulation, or argon plasma coagulation) or mechanical modalities (such as endoscopic clips) or adrenaline (1:10,000– 20,000) injection alone or in combination with another endoscopic modality <u>IG & CG:</u> <ul style="list-style-type: none"> After endoscopic hemostasis, patients with upper GI lesions received an intravenous 80-mg bolus of pantoprazole followed by 8 mg/h continuously for at least 72 hours. Crossover to either treatment group was permitted if immediate hemostasis was not achieved with the assigned treatment as defined earlier. 	<u>Primary:</u> <ul style="list-style-type: none"> 30-day rebleeding rate <u>Secondary:</u> <ul style="list-style-type: none"> immediate hemostasis (no evidence of further bleeding after 3 minutes of observation at the index endoscopy) 3-, 7-, and 14-day rebleeding rates mean time to rebleeding index endoscopy procedure time transfusion requirements after the index endoscopy use of additional non-endoscopic hemostasis or oncologic treatment approaches the need for admission to an intensive care unit total length of hospital stay 1- and 6-month patient survival rates 	<u>30-day mortality rate:</u> <ul style="list-style-type: none"> Similar in both groups (IG: 48 of 55 patients [87.3%] vs. CG: 47 of 51 patients [92.2%], CI, 0.49–5.70; p=0.41) <u>30-day rebleeding:</u> <ul style="list-style-type: none"> significantly lower in IG than in CG (1 of 48 [2.1%] vs. 10 of 47 [21.3%]; OR, 0.09; 95% CI, 0.01–0.80; p=0.003) <u>Additional non-endoscopic hemostatic or oncological treatment (IG vs. CG n/total (%)):</u> <ul style="list-style-type: none"> Total:28 (50.9%) vs. 32 (62.7%) Surgery 10/28 (35.7) vs. 17/32(53.1) Chemotherapy 4/28 (14.3) vs. 5/32 (15.6) Radiation 2/28 (7.1) vs. 1/32 (3.1) Embolization 2/28 (7.1) vs. 0 Surgery + chemotherapy 6/28 (21.4) vs. 5/32 (15.6) Chemotherapy + radiation 3/28 (10.7) vs. 3/32 (9.4) 	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit

Studie Referenz Zeitraum	Studientyp Zielstellung	Teilnehmer (Anzahl und Charakteristika (IG vs. CG))	Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (CebM 2011)
		patients with either upper GI cancer, lymphoma, or GIST (IG: n=34 vs. CG: n=23)			Surgery, chemotherapy, and radiation 1/28 (3.6) vs. 1/32 (3.1)	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: “In conclusion, TC-325 increases immediate hemostasis and decreases 30-day rebleeding rates when compared to SET when applied to patients with upper and lower GI malignant bleeding, with good performance status.”

Schlussfolgerung des Begutachters: Multizentrische randomisierte klinische Studie mit einer Randomisierung von 112 Patienten mit akuten Blutungen im oberen oder unteren Magen-Darm-Trakt aufgrund einer Läsion, bei der der Verdacht besteht, dass sie bösartig ist, und dem Vergleich zwischen einer blutstillenden Therapie, basierend auf Hemospray und konventionellen endoskopischen blutstillenden Therapien. Die Interventionsgruppe zeigte eine signifikante Überlegenheit in Bezug auf eine 30-Tage-Reblutungsrate, allerdings keine in Bezug auf eine 30-Tage-Sterblichkeit. Es existieren moderate methodische Einschränkungen, aufgrund einer fehlenden Verblindung des behandelnden Endoskopikers, welche jedoch aufgrund der Art der Intervention nicht möglich war, einer fehlenden Verblindung des primären Onkologen, und weiteren Studienlimitationen. Da die Probandengruppe nicht nur aus Magenkarzinom-Patienten bestand, sondern auch Patienten mit anderen malignen Erkrankungen miteinschloss und über dies hinaus nur eine asiatische Patientenpopulation besteht, weist die Studie eine erhebliche Indirektheit auf. Aufgrund dieser wurde der Evidenzgrad auf 2- abgewertet.

CebM: Centre of evidence-based Medicine; CG: control group; CI: confidence interval; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GC: gastric cancer; GI: gastrointestinal; GIST: gastrointestinal stromal tumor; GIT: Gastrointestinaltrakt; IG: Intervention group; n: number of patients; OR: odds ratio; OS: overall survival; SET: standard endoscopic treatment; SOC: standard of care; UGIB: Upper gastrointestinal bleeding;

Referenzen

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
2. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienerstellung“. 1. Auflage 2016. Verfügbar: Cochrane Deutschland: <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html>.
3. OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
4. P. Filis, A. Kanellopoulou, A. Gogadis, N. Filis, K. Kamposioras, F. Kapoulitsa, et al., Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of gastrointestinal and biliary tract malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized trials; *Ann Gastroenterol* 2023 Vol. 36 Issue 1 Pages 87-96, Accession Number: 36593815 PMID: PMC9756031 DOI: 10.20524/aog.2023.0758
5. U. Rudloff, R. C. Langan, J. E. Mullinax, J. D. Beane, S. M. Steinberg, T. Beresnev, et al., Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial *J Surg Oncol* 2014 Vol. 110 Issue 3 Pages 275-84, Accession Number: 25042700 PMID: PMC6301031 DOI: 10.1002/jso.23633
6. M. Y. Reutovich, O. V. Krasko and O. G. Sukonko, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients, *Eur J Surg Oncol* 2019 Vol. 45 Issue 12 Pages 2405-2411, Accession Number: 31387756 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.030
7. B. Rau, H. Lang, A. Koenigsrainer, I. Gockel, H. G. Rau, H. Seeliger, et al., Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial, *J Clin Oncol* 2023 Pages Jco2202867, Accession Number: 37906724 DOI: 10.1200/jco.22.02867
8. Y. I. Chen, J. Wyse, Y. Lu, M. Martel and A. N. Barkun, TC-325 hemostatic powder versus current standard of care in managing malignant GI bleeding: a pilot randomized clinical trial, *Gastrointest Endosc* 2020 Vol. 91 Issue 2 Pages 321-328.e1, Accession Number: 31437456 DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.005
9. B. C. Martins, A. Abnader Machado, R. C. Scomparin, G. A. Paulo, A. Safatle-Ribeiro, S. Naschold Geiger, et al., TC-325 hemostatic powder in the management of upper gastrointestinal malignant bleeding: a randomized controlled trial, *Endoscopy international open* 2022 Vol. 10 Issue 10 Pages E1350-E1357, DOI: 10.1055/a-1906-4769
10. R. Pittayanon, W. Khongka, S. Linlawan, R. Thungsuk, S. Aumkaew, N. Teeratorn, et al., Hemostatic Powder vs Standard Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Tumor Bleeding: A Multicenter Randomized Trial, *Gastroenterology* 2023 Vol. 165 Issue 3 Pages 762-772.e2, Accession Number: 37277078 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.042
11. D. T. De Rezende, V. O. Brunaldi, W. M. Bernardo, I. B. Ribeiro, R. C. L. Mota, F. I. Baracat, et al., Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: A

systematic review and meta-analysis, *Endoscopy International Open* 2019 Vol. 7 Issue 12 Pages E1704-E1713, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0977-2897>

12. F. I. Baracat, D. T. H. de Moura, V. O. Brunaldi, C. V. Tranquillini, R. Baracat, P. Sakai, et al., Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding, *Surgical endoscopy* 2020 Vol. 34 Issue 1 Pages 317-324, DOI: 10.1007/s00464-019-06769-z
13. M. Patel, A. Arora, D. Mukherjee and S. Mukherjee, Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on survival and recurrence rates in advanced gastric cancer- a systematic review and meta-analysis, *Int J Surg* 2023 , Accession Number: 37158149 DOI: 10.1097/js9.0000000000000457
14. R. C. Auer, D. Sivajohanathan, J. Biagi, J. Conner, E. Kennedy and T. May, Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review, *Eur J Cancer* 2020 Vol. 127 Pages 76-95, Accession Number: 31986452 DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.034
15. K. Harada, K. Yamashita, M. Iwatsuki, H. Baba and J. A. Ajani, Intraperitoneal therapy for gastric cancer peritoneal carcinomatosis, *Expert review of clinical pharmacology* 2022 Vol. 15 Issue 1 Pages 1-7, DOI: 10.1080/17512433.2022.2044790
16. M. D. Ray and K. Dhall, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the management of peritoneal surface malignancies - An evidence-based review, *Current problems in cancer* 2021 Vol. 45 Issue 6 Pages 100737, DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100737
17. Y. Yonemura, H. Iahibashi, S. Sako, A. Mizumoto, N. Takao, M. Ichinose, et al., Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis, *Expert Opin Pharmacother* 2020 Vol. 21 Issue 16 Pages 2057-2066, Accession Number: 32783786 DOI: 10.1080/14656566.2020.1793957
18. H. J. F. Brenkman, M. Pæeva, R. van Hillegersberg, J. P. Ruurda and N. Haj Mohammad, Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review, *J Clin Med* 2019 Vol. 8 Issue 10 , Accession Number: 31618869 PMCID: PMC6832700 DOI: 10.3390/jcm8101685
19. J. L. Dominic, A. Kannan, A. Tara, A. R. Hakim Mohammed, M. Win, A. Khorochkov, et al., Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials, *Excli j* 2021 Vol. 20 Pages 1328-1345, Accession Number: 34650387 PMCID: PMC8495114 DOI: 10.17179/excli2021-4108
20. C. Jian, H. Mou, Y. Zhang, Q. Fan and Y. Ou, Survival and complications of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with intra-abdominal malignancies: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Frontiers in pharmacology* 2023 Vol. 14 Pages 1094834, DOI: 10.3389/fphar.2023.1094834
21. M. Martins, H. Santos-Sousa, F. Araújo, J. Nogueiro and B. Sousa-Pinto, Impact of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-analysis, *Ann Surg Oncol* 2022 Vol. 29 Issue 12 Pages 7528-7537, Accession Number: 35930109 DOI: 10.1245/s10434-022-12312-7
22. B. Noiret, G. Piessen and C. Eveno, Update of randomized controlled trials evaluating cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in prevention and therapy of peritoneal metastasis: a systematic review, *Pleura Peritoneum*

2022 Vol. 7 Issue 2 Pages 51-61, Accession Number: 35812007 PMCID: PMC9166620 DOI: 10.1515/pp-2021-0152

23. D. R. Y. Yap, J. S. M. Wong, Q. X. Tan, J. W. Tan, C. S. Chia and C. J. Ong, Effect of HIPEC on Peritoneal Recurrence in Peritoneal Metastasis Treated With Cytoreductive Surgery: A Systematic Review, *Front Oncol* 2021 Vol. 11 Pages 795390, Accession Number: 34926311 PMCID: PMC8678115 DOI: 10.3389/fonc.2021.795390

24. S. Chidambaram, D. C. Guiral and S. R. Markar, Novel Multi-Modal Therapies and Their Prognostic Potential in Gastric Cancer, *Cancers* 2023 Vol. 15 Issue 12 , DOI: 10.3390/cancers15123113

25. H. Deng, B. Li and X. Qin, The short- and long-term survival of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the advanced gastric cancer with/without peritoneal carcinomatosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Updates Surg* 2022 Vol. 74 Issue 6 Pages 1805-1816, Accession Number: 36116077 DOI: 10.1007/s13304-022-01376-5

26. S. Granieri, A. Bonomi, S. Frassini, A. P. Chierici, F. Bruno, S. Paleino, et al., Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials, *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2021 Vol. 47 Issue 11 Pages 2757-2767, DOI: 10.1016/j.ejso.2021.05.016

27. J. F. Zhang, L. Lv, S. Zhao, Q. Zhou and C. G. Jiang, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages, *Annals of surgical oncology* 2022 Vol. 29 Issue 5 Pages 3170-3186, DOI: 10.1245/s10434-021-11316-z

28. Z. Yu, H. Tu, S. Qiu, X. Dong, Y. Zhang, C. Ma, et al., Multidisciplinary treatment for locally advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis, *J Minim Access Surg* 2023 , Accession Number: 37282430 DOI: 10.4103/jmas.jmas_170_22

29. X. Zhuang, Y. He and W. Ma, Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery, *Sci Rep* 2022 Vol. 12 Issue 1 Pages 2583, Accession Number: 35173230 PMCID: PMC8850581 DOI: 10.1038/s41598-022-06417-y

30. Y. W. Liu, Y. Du and B. A. Chen, Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients: a meta-analysis of the randomized controlled trials, *The Journal of international medical research* 2019 Vol. 47 Issue 12 Pages 300060519882545, DOI: 10.1177/0300060519882545

31. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=310556

32. Cochrane Deutschland, Institut für Evidenz in der Medizin, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften – Institut für Medizinisches Wissensmanagement. „Manual Bewertung von systematischen Reviews zu therapeutischen Interventionen“. Version 2.0, 2022. Verfügbar bei: Cochrane Deutschland <https://www.cochrane.de/literaturbewertung>; ÄZQ: <https://www.leitlinien.de/methodik/>; AWMF: <https://www.awmf.org/regelwerk/downloads>. DOI: 10.6094/UNIFR/231856, <https://freidok.uni-freiburg.de/data/231856>

33. B. Rau, H. Lang, A. Königsrainer, I. Gockel, H. G. Rau, H. Seeliger, et al., 13760 The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): A randomized multicentre

phase III trial (GASTRIPEC-I-trial), *Annals of Oncology* 2021 Vol. 32 Pages S1040, DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1485

Anhang

Suchstrategien zur aggregierten Evidenz (Frage 1)

PubMed

Suche am 01.07.2023.

gastric cancer hipec,, "Systematic Review, in the last 5 years", ("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields]) AND ("hipecs"[All Fields] OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[MeSH Terms] OR ("hyperthermic"[All Fields] AND "intraperitoneal"[All Fields] AND "chemotherapy"[All Fields]) OR "hyperthermic intraperitoneal chemotherapy"[All Fields] OR "hipec"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (systematicreview[Filter]))",25,06:45:54

Epistemonikos

Suche am 03.07.2023.

(title:(gastric cancer hipec) OR abstract:(gastric cancer hipec)) ,, "Systematic Review, in the last 5 years"

Suchstrategien zur aggregierten Evidenz und Primärstudien (Frage 2)

PubMed

Suche am 25.08.23

upper gastrointestinal malignant bleeding hemostatic powder,, "Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 5 years", ("upper gastrointestinal tract"[MeSH Terms] OR ("upper"[All Fields] AND "gastrointestinal"[All Fields] AND "tract"[All Fields]) OR "upper gastrointestinal tract"[All Fields] OR ("upper"[All Fields] AND "gastrointestinal"[All Fields]) OR "upper gastrointestinal"[All Fields]) AND ("malign"[All Fields] OR "malignance"[All Fields] OR "malignances"[All Fields] OR "malignant"[All Fields] OR "malignants"[All Fields] OR "malignities"[All Fields] OR "malignity"[All Fields] OR "malignization"[All Fields] OR "malignized"[All Fields] OR "maligns"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancies"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) AND ("bleedings"[All Fields] OR "hemorrhage"[MeSH Terms] OR "hemorrhage"[All Fields] OR "bleed"[All Fields] OR "bleeding"[All Fields] OR "bleeds"[All Fields]) AND ("haemostat"[All Fields] OR "haemostatically"[All Fields] OR "haemostatics"[All Fields] OR "hemostatics"[Pharmacological Action] OR "hemostatics"[MeSH Terms] OR "hemostatics"[All Fields] OR "haemostats"[All Fields] OR "hemostasis"[MeSH Terms] OR "hemostasis"[All Fields] OR "haemostatic"[All Fields] OR "hemostat"[All Fields] OR "hemostatically"[All Fields] OR "hemostatic"[All Fields] OR "hemostats"[All Fields]) AND ("powder s"[All Fields] OR "powdered"[All Fields] OR "powdering"[All Fields] OR "powders"[MeSH Terms] OR "powders"[All Fields] OR "powder"[All Fields]) AND ((y_5[Filter]) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter]))",3,05:46:39

Epistemonikos

Suche am 25.08.2023.

(title:(upper gastrointestinal malignant bleeding hemostatic powder) OR abstract:(upper gastrointestinal malignant bleeding hemostatic powder)) "Randomized Controlled Trial, Systematic Review, in the last 5 years"

Eingeschlossene systematische Übersichten (Frage 1)

Filis 2023

P. Filis, A. Kanellopoulou, A. Gogadis, N. Filis, K. Kamposioras, F. Kapoulitsa, et al.,
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of gastrointestinal and biliary
tract malignancies: a systematic review and meta-analysis of randomized trials; *Ann
Gastroenterol* 2023 Vol. 36 Issue 1 Pages 87-96, Accession Number: 36593815 PMCID:
PMC9756031 DOI: 10.20524/aog.2023.0758

Eingeschlossene Studien:

1. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, et al. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1776-1782.
2. Fan B, Bu Z, Zhang J, et al. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer* 2021;21:216.
3. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110:275-284.
4. Huang O, Lu X, Xu X, Shi Y. Fibrin-sealant-delivered cisplatin chemotherapy versus cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy for locally advanced gastric cancer without peritoneal metastases: a randomized phase-II clinical trial with a 40-month follow-up. *Cell Biochem Biophys* 2015;71:1171-1180.
5. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, Yao XX, Yan M, Zhu ZG. Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal experience from a randomized case control study. *BMC Cancer* 2019;19:932.
6. Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:2405-2411.
7. Hamazoe R, Maeta M, Kaibara N. Intraperitoneal thermochemotherapy for prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer. Final results of a randomized controlled study. *Cancer* 1994;73:2048-2052.
8. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-1581.
9. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994;18:150-155.
10. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-534.
11. Quénet F, Elias D, Roca L, et al; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256-266.

12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-3743.
13. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al; BIG-RENAPE group. Second- look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1147-1154.
14. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al; COLOPEC collaborators group. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:761-770.
15. Padilla-Valverde D, García-Santos E, Sanchez S, et al. Safety of perioperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with gemcitabine in patients with resected pancreatic adenocarcinoma: a pilot study of the clinical trial EudraCT 2016-004298-41. *J Gastrointest Oncol* 2021;12:S80-S90.
16. Ikeguchi M, Kondou A, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Effects of continuous hyperthermic peritoneal perfusion on prognosis of gastric cancer with serosal invasion. *Eur J Surg* 1995;161:581-586.
17. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sawai K, Yamaguchi T. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995;19:565-569.
18. Rau B, Lang H, Königsrainer A, et al. 13760 - The effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) upon cytoreductive surgery (CRS) in gastric cancer (GC) with synchronous peritoneal metastasis (PM): A randomized multicentre phase III trial (GASTRIPEC-I-trial). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl 5):S1040-S1075.

Patel 2023

M. Patel, A. Arora, D. Mukherjee and S. Mukherjee, Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on survival and recurrence rates in advanced gastric cancer- a systematic review and meta-analysis, *Int J Surg* 2023 , Accession Number: 37158149 DOI: 10.1097/js9.0000000000000457

Eingeschlossene Studien:

1. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyper- thermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575–81.
2. Miyashiro I, Furukawa H, Sasako M, et al. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with intraperitoneal and intravenous cisplatin followed by oral fluorouracil (UFT) in serosa-positive gastric cancer versus curative resection alone: final results of the Japan Clinical Oncology Group tri. *Gastric Cancer* 2011;14:212–8.
3. Cui HB, Ge HE, Bai XY, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy combined with hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy on advanced gastric cancer. *Exp Ther Med* 2014;7:1083–8.
4. Beeharry MK, Zhu ZL, Liu WT, et al. Erratum: Prophylactic HIPEC with radical D2 gastrectomy improves survival and peritoneal recurrence rates for locally advanced gastric cancer: personal

- experience from a randomized case control study (BMC Cancer (2019) 19 (932) DOI: 10.1186/s12885-019-612. BMC Cancer 2019;19:1–9.
5. Reutovich MY, Krasko OV, Sukonko OG. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2019;45:2405–11.
 6. Fan B, Bu Z, Zhang J, et al. Phase II trial of prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer after curative surgery. *BMC Cancer* 2021;21:1–7.
 7. Kang LY, Mok KT, Liu SI, et al. Intraoperative hyperthermic intra- peritoneal chemotherapy as adjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer patients with serosal invasion. *J Chinese Med Assoc* 2013;76:425–31.
 8. Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraper- itoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single- centre retrospective study. *Int J Hyperth* 2014;30:159–65.
 9. Coccolini F, Celotti A, Ceresoli M, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and neoadjuvant chemotherapy as prophylaxis of peritoneal carcinosis from advanced gastric cancer-effects on overall and disease free survival. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:523–9.
 10. Diniz TP, da Costa WL, Fonseca de Jesus VH, et al. Does hipec improve outcomes in gastric cancer patients treated with perioperative che- motherapy and radical surgery? A propensity- score matched analysis. *J Surg Oncol* 2020;121:823–32.
 11. Liu X, Tang M. Effect of early body cavity continuous circulation hyperthermia perfusion chemotherapy combined with systemic che- motherapy (and nursing) on survival rate and serum tumor markers in patients with advanced gastric cancer. *Eur J Inflamm* 2020;18.
 12. Zhong Y, Zhang J, Bai X, et al. Lobaplatin in prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for advanced gastric cancer: safety and efficacy profiles. *Cancer Manag Res* 2020;12:5141–6.
 13. Zhu L, Xu Z, Wu Y, et al. Prophylactic chemotherapeutic hyperthermic intraperitoneal perfusion reduces peritoneal metastasis in gastric cancer: a retrospective clinical study. *BMC Cancer* 2020;20:1–9.
 14. Xie TY, Wu D, Li S, et al. Role of prophylactic hyperthermic intraper- itoneal chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2020;12:782–90.
 15. Merboth F, Garcia S, v. Renesse J, et al. Comparative analysis of post- operative complications after cytoreductive surgery and HIPEC in gastric cancer. *Oncol Res Treat* 2022;45:45–53.
 16. Rosa F, Galiandro F, Ricci R, et al. Survival advantage of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced gastric cancer: experience from a Western tertiary referral center. *Langenbeck’s Arch Surg* 2021;406:1847–57.

Eingeschlossene Primärstudien (Frage 1)

Rudloff 2014

U. Rudloff, R. C. Langan, J. E. Mullinax, J. D. Beane, S. M. Steinberg, T. Beresnev, et al., Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial *J Surg Oncol* 2014 Vol. 110 Issue 3 Pages 275-84, Accession Number: 25042700 PMCID: PMC6301031 DOI: 10.1002/jso.23633

Reutovich 2019

M. Y. Reutovich, O. V. Krasko and O. G. Sukonko, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in serosa-invasive gastric cancer patients, Eur J Surg Oncol 2019 Vol. 45 Issue 12 Pages 2405-2411, Accession Number: 31387756 DOI: 10.1016/j.ejso.2019.07.030

Rau 2023

B. Rau, H. Lang, A. Koenigsrainer, I. Gockel, H. G. Rau, H. Seeliger, et al., Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial, J Clin Oncol 2023 Pages Jco2202867, Accession Number: 37906724 DOI: 10.1200/jco.22.02867

Ausgeschlossene Veröffentlichungen (Frage 1)

Kein Volltext verfügbar

1. R. C. Auer, D. Sivajohanathan, J. Biagi, J. Conner, E. Kennedy and T. May, Indications for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review, Eur J Cancer 2020 Vol. 127 Pages 76-95, Accession Number: 31986452 DOI: 10.1016/j.ejca.2019.10.034
2. K. Harada, K. Yamashita, M. Iwatsuki, H. Baba and J. A. Ajani, Intraperitoneal therapy for gastric cancer peritoneal carcinomatosis, Expert review of clinical pharmacology 2022 Vol. 15 Issue 1 Pages 1-7, DOI: 10.1080/17512433.2022.2044790
3. M. D. Ray and K. Dhall, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the management of peritoneal surface malignancies - An evidence-based review, Current problems in cancer 2021 Vol. 45 Issue 6 Pages 100737, DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2021.100737
4. Y. Yonemura, H. Iahibashi, S. Sako, A. Mizumoto, N. Takao, M. Ichinose, et al., Advances with pharmacotherapy for peritoneal metastasis, Expert Opin Pharmacother 2020 Vol. 21 Issue 16 Pages 2057-2066, Accession Number: 32783786 DOI: 10.1080/14656566.2020.1793957

Zu wenig verwendete RCTs, speziell auf Magenkarzinom bezogen

1. H. J. F. Brenkman, M. Päeva, R. van Hillegersberg, J. P. Ruurda and N. Haj Mohammad, Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review, J Clin Med 2019 Vol. 8 Issue 10 , Accession Number: 31618869 PMCID: PMC6832700 DOI: 10.3390/jcm8101685
2. J. L. Dominic, A. Kannan, A. Tara, A. R. Hakim Mohammed, M. Win, A. Khorochkov, et al., Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the prevention and control of peritoneal metastasis in patients with gastrointestinal malignancies: a systematic review of randomized controlled trials, Excli j 2021 Vol. 20 Pages 1328-1345, Accession Number: 34650387 PMCID: PMC8495114 DOI: 10.17179/excli2021-4108
3. C. Jian, H. Mou, Y. Zhang, Q. Fan and Y. Ou, Survival and complications of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with intra-abdominal malignancies: A meta-analysis of randomized controlled trials, Frontiers in pharmacology 2023 Vol. 14 Pages 1094834, DOI: 10.3389/fphar.2023.1094834

4. M. Martins, H. Santos-Sousa, F. Araújo, J. Nogueiro and B. Sousa-Pinto, Impact of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Treatment of Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: A Systematic Review and Meta-analysis, *Ann Surg Oncol* 2022 Vol. 29 Issue 12 Pages 7528-7537, Accession Number: 35930109 DOI: 10.1245/s10434-022-12312-7
5. B. Noiret, G. Piessen and C. Eveno, Update of randomized controlled trials evaluating cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in prevention and therapy of peritoneal metastasis: a systematic review, *Pleura Peritoneum* 2022 Vol. 7 Issue 2 Pages 51-61, Accession Number: 35812007 PMCID: PMC9166620 DOI: 10.1515/pp-2021-0152
6. D. R. Y. Yap, J. S. M. Wong, Q. X. Tan, J. W. Tan, C. S. Chia and C. J. Ong, Effect of HIPEC on Peritoneal Recurrence in Peritoneal Metastasis Treated With Cytoreductive Surgery: A Systematic Review, *Front Oncol* 2021 Vol. 11 Pages 795390, Accession Number: 34926311 PMCID: PMC8678115 DOI: 10.3389/fonc.2021.795390

Gleiche verwendeten RCTs

1. S. Chidambaram, D. C. Guiral and S. R. Markar, Novel Multi-Modal Therapies and Their Prognostic Potential in Gastric Cancer, *Cancers* 2023 Vol. 15 Issue 12 , DOI: 10.3390/cancers15123113
2. H. Deng, B. Li and X. Qin, The short- and long-term survival of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the advanced gastric cancer with/without peritoneal carcinomatosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Updates Surg* 2022 Vol. 74 Issue 6 Pages 1805-1816, Accession Number: 36116077 DOI: 10.1007/s13304-022-01376-5
3. S. Granieri, A. Bonomi, S. Frassini, A. P. Chierici, F. Bruno, S. Paleino, et al., Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials, *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* 2021 Vol. 47 Issue 11 Pages 2757-2767, DOI: 10.1016/j.ejso.2021.05.016
4. J. F. Zhang, L. Lv, S. Zhao, Q. Zhou and C. G. Jiang, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Combined with Surgery: A 12-Year Meta-Analysis of this Promising Treatment Strategy for Advanced Gastric Cancer at Different Stages, *Annals of surgical oncology* 2022 Vol. 29 Issue 5 Pages 3170-3186, DOI: 10.1245/s10434-021-11316-z

Andere Indikation

1. Z. Yu, H. Tu, S. Qiu, X. Dong, Y. Zhang, C. Ma, et al., Multidisciplinary treatment for locally advanced gastric cancer: A systematic review and network meta-analysis, *J Minim Access Surg* 2023 , Accession Number: 37282430 DOI: 10.4103/jmas.jmas_170_22
2. X. Zhuang, Y. He and W. Ma, Prophylactic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy may benefit the long-term survival of patients after radical gastric cancer surgery, *Sci Rep* 2022 Vol. 12 Issue 1 Pages 2583, Accession Number: 35173230 PMCID: PMC8850581 DOI: 10.1038/s41598-022-06417-y

Zu indirekte Evidenz

Y. W. Liu, Y. Du and B. A. Chen, Effect of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer patients: a meta-analysis of the randomized controlled trials, The Journal of international medical research 2019 Vol. 47 Issue 12 Pages 300060519882545, DOI: 10.1177/0300060519882545

Eingeschlossene Primärstudien (Frage 2)

Chen 2020

Y. I. Chen, J. Wyse, Y. Lu, M. Martel and A. N. Barkun, TC-325 hemostatic powder versus current standard of care in managing malignant GI bleeding: a pilot randomized clinical trial, Gastrointest Endosc 2020 Vol. 91 Issue 2 Pages 321-328.e1, Accession Number: 31437456 DOI: 10.1016/j.gie.2019.08.005

Martins 2022

B. C. Martins, A. Abnader Machado, R. C. Scomparin, G. A. Paulo, A. Safatle-Ribeiro, S. Naschold Geiger, et al., TC-325 hemostatic powder in the management of upper gastrointestinal malignant bleeding: a randomized controlled trial, Endoscopy international open 2022 Vol. 10 Issue 10 Pages E1350-E1357, DOI: 10.1055/a-1906-4769

Pittayanon 2023

R. Pittayanon, W. Khongka, S. Linlawan, R. Thungsuk, S. Aumkaew, N. Teeratorn, et al., Hemostatic Powder vs Standard Endoscopic Treatment for Gastrointestinal Tumor Bleeding: A Multicenter Randomized Trial, Gastroenterology 2023 Vol. 165 Issue 3 Pages 762-772.e2, Accession Number: 37277078 DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.042

Ausgeschlossene Veröffentlichungen (Frage 2)

Zu indirekte Evidenz

1. D. T. De Rezende, V. O. Brunaldi, W. M. Bernardo, I. B. Ribeiro, R. C. L. Mota, F. I. Baracat, et al., Use of hemostatic powder in treatment of upper gastrointestinal bleeding: A systematic review and meta-analysis, Endoscopy International Open 2019 Vol. 7 Issue 12 Pages E1704-E1713, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/a-0977-2897>
2. F. I. Baracat, D. T. H. de Moura, V. O. Brunaldi, C. V. Tranquillini, R. Baracat, P. Sakai, et al., Randomized controlled trial of hemostatic powder versus endoscopic clipping for non-variceal upper gastrointestinal bleeding, Surgical endoscopy 2020 Vol. 34 Issue 1 Pages 317-324, DOI: 10.1007/s00464-019-06769-z