

Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) bei Peritonealkarzinose

Anschrift des Verfassers:

Priv.-Doz. Dr.med. Roland S. Croner

Geschäftsführender Oberarzt

Chirurgische Klinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Krankenhausstrasse 12

91054 Erlangen

Tel: 09131-8533296

E-mail: Roland.Croner@uk-erlangen.de

PERITONEALKARZINOSE

Die peritoneale Tumorausssaat bedeutet für viele Krebspatienten oft einen dramatischen Krankheitsprogress. Aszites und Magen-Darm Obstruktion führen zu einem erheblichen Leidensdruck der Betroffenen. 15-30% aller Fälle mit kolorektalem Karzinom entwickeln im Verlauf eine Peritonealkarzinose. In 8% aller Erkrankungen besteht diese bereits bei der Diagnose des Primärtumors (4). Beim Magenkarzinom entwickeln 20% und beim Ovarialkarzinom bis zu 75% der Patienten eine Peritonealkarzinose (Robert-Koch-Institut, 2002). Die Prognose dieses Kollektivs galt für lange Zeit als sehr ungünstig. Operative Ansätze waren obsolet und oft wurden nur palliative Chemotherapien verabreicht. Dennoch scheinen einige Tumore getrieben von spezifischen biologischen Eigenschaften lediglich in das Peritoneum zu metastasieren und die Integrität anderer Organe zu respektieren. In diesen Fällen bildet die chirurgische Resektion der intraabdominellen Tumormasse in Kombination mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) eine sinnvolle Alternative zur alleinigen systemischen Chemotherapie. Voran geht der HIPEC die zytoreduktive Chirurgie womit eine komplette Entfernung der Tumormasse im Abdomen angestrebt wird.

ZYTOREDUKTIVE CHIRURGIE

Der Umfang der Peritonektomie hängt von der vorgefundenen Tumorausssaat ab. In Fällen eines zirkumskripten, lokalisierten Befalls des Peritoneums ist die komplette Entfernung des gesamten Bauchfells nicht indiziert. Hier kann das betroffene Areal im Sinne einer partiellen Peritonektomie reseziert werden. Bei diffusem Befall und muzinösen Tumoren ist hingegen die komplette Peritonektomie nötig (9). Oft müssen tumortragende Magen-, Darmareale während des Eingriffs reseziert werden. Auflagerungen von Tumorknoten <2,5 mm im Mesenterium oder auf parenchymatösen Organen ohne tiefer reichende Infiltration können während des

Eingriffs thermoablatiert werden (9). Der Erfolg der zytoreduktiven Chirurgie wird mit dem „Completeness of Cytoreduction (CC) Score“ erfasst. Es wird von kompletter Tumorentfernung (CC-0) bis zu residualen Tumorknoten mit >2,5 cm unterschieden (CC-3) (6). Patienten mit CC-0 haben die beste Prognose. Durch alle operativen Maßnahmen muß daher immer ein CC-0 vor dem Beginn der HIPEC angestrebt werden.

HYPERTHERME INTRAPERITONEALE CHEMOTHERAPIE (HIPEC)

Bei der HIPEC wird der Bauchraum mit hochdosierten Chemotherapeutika perfundiert. Durch eine intraperitoneale Applikation ist ein effizienterer Einsatz gewährleistet. Die Hyperthermie wirkt hierbei einerseits tumortoxisch und potentiert gleichzeitig den therapeutische Effekt der verabreichten Medikamente. Je nach angewendetem Chemotherapeutikum wird eine Temperatur von 41°C - 43°C empfohlen (8). Die Dauer der intraabdominellen Perfusion liegt je nach gewählter Temperatur zwischen 40-60 Minuten. Als Chemotherapeutikum kommen Mitomycin C, Doxorubicin und Cisplatin zum Einsatz (8). Viel versprechende Daten finden sich überdies für Oxaliplatin. Andere Medikamente wie beispielsweise Gemcitabine, Mitoxantrone oder Paclitaxel befinden sich in der experimentellen Phase. Für die Perfusion kann das Abdomen verschlossen (geschlossenes System) werden oder offen (offenes System) bleiben.

AUSWAHLKRITERIEN

Patienten mit einer isolierten Sarkomatose oder Peritonealkarzinosen resultierend aus gastrointestinalen Malignomen, Ovarialtumoren, Pseudomyxoma peritonei oder peritonealem Mesotheliom sind prinzipiell Kandidaten für eine HIPEC. Ausgeschlossen werden muß vor Therapiebeginn eine systemische Metastasierung. Das Ausmaß der peritonealen Tumorlast wird mit dem „Peritoneal Cancer Index“ (PCI) erfasst. Hierbei werden Abdomen und Becken in 13 Regionen eingeteilt. Für jede Region wird ein Wert für den größten Tumorknoten vergeben (0-3). Maximal können 39 Punkte erreicht werden. Patienten mit niedrigem PCI haben eine günstigere Prognose. Auch bestehen hier günstigere Voraussetzungen, um einen CC-0 Status im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie zu erreichen (6). Neuerdings wird auch das PET-CT zur Erfassung der peritonealen Tumorlast herangezogen (7).

ERGEBNISSE

Die Morbidität und Mortalität wird nach aktuellem Consens mit den „Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)“ anhand von fünf Schweregraden erfasst (12). Die postoperative 30 Tage Morbidität Grad 3-4 wird mit 21 - 41% angegeben. Anastomoseninsuffizienzen, Fisteln, Ileus und Infektionen sind führende Probleme. Die Operationsdauer, der intraoperative Blutverlust und ein hoher PCI sind mit einer erhöhten Morbidität assoziiert. Die 30-Tage Mortalität liegt zwischen 0,9 - 9,3% (5). Das mediane Überleben liegt beim Ovarialkarzinom bei 24 Monaten, das 5-Jahres Überleben bei 16,7% (2). Bei kolorektalen Karzinomen mit einem PCI < 20 ist nach HIPEC mit einem medianen Überleben von 41 Monaten zu rechnen, wo hingegen bei einem PCI > 20 nur 16 Monate zu erwarten sind (1). In einer acht Jahres Verlaufsbeobachtung konnte für Patienten mit Peritonealkarzinose auf der Basis eines kolorektalen Karzinoms ein medianes krankheitsfreies Überleben von 22,2

Monaten beobachtet werden. In der Kontrollgruppe mit systemischer Chemotherapie wurden nur 12,6 Monate erreicht (10). Beim Pseudomyxoma peritonei liegt das krankheitsfreie 5-Jahres Überleben bei 68,5% und bei Mesotheliomen bei 50% (3, 11).

Die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC ist für Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose ein valider Therapieansatz. Ein früher als infaust geltender Tumorprogress hat eine neue Therapieoption. Jeder Patient mit isolierter Peritonealkarzinose sollte unter Berücksichtigung von Comorbiditäten für dieses Therapiekonzept evaluiert werden.

LITERATUR

1. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006;203:878-886.
2. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113:315-325.
3. Elias D, Honore C, Ciuchendea R, et al. Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2008;95:1164-1171.
4. Esquivel J, Elias D, Baratti D, et al. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol.* 2008;98:263-267.
5. Hannsson J, Graf W, Pahlman L, et al. Postoperative adverse events and long term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2008;doi:10.1016/j.ejso.2008.04.002.
6. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol.* 2005;2:3.
7. Konigsrainer I, Aschoff P, Zieker D, et al. [Selection Criteria for Peritonectomy with Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy (HIPEC) in Peritoneal Carcinomatosis.]. *Zentralbl Chir.* 2008;133:468-472.
8. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2008;98:247-252.
9. Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, et al. Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol.* 2008;98:232-236.
10. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2426-2432.
11. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, et al. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:41-49.
12. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98:253-257.