

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

**Welcher Patient mit einem
peritonealen Neoplasma ist für ein
multimodales Therapiekonzept mit
zytoreduktiver Chirurgie und
intraperitonealer hyperthermer
Chemoperfusion geeignet?**

Kober F, Karik M

Interdisziplinäre Onkologie 2012;

4 (2), 30-33

Homepage:

www.kup.at/acoasso

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Welcher Patient mit einem peritonealen Neoplasma ist für ein multimodales Therapiekonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion geeignet?

F. Kober, M. Karik

Kurzfassung: Der Allgemeinzustand des Patienten und bestehende Begleiterkrankungen, das Alter, die primäre Lokalisation des Tumors und der Metastasenstatus erlauben eine prinzipielle Selektion jener Patienten, bei denen beim Vorliegen eines peritonealen Tumorbefalls ein multimodales Vorgehen mit zytoreduktiver Chirurgie (CS) und hyperthermer Chemoperfusion (HIPEC) überlegt werden kann. Der meist nur intraoperativ zu erhebende Peritoneal Cancer Index (PCI) sowie das Ausmaß des Dünndarmbefalls stellen 2 weitere wichtige Entscheidungshilfen dar. Lymphknotenstatus, histologischer Differenzierungsgrad des Tumors und Aszitesbildung

können bei Entscheidungen im Grenzbereich als weitere Selektionsparameter herangezogen werden.

Schlüsselwörter: peritoneale Neoplasmen, zytoreduktive Chirurgie, HIPEC, Patientenselektion

Abstract: How to Select Patients with Peritoneal Neoplasms for Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion. Performance status and severe comorbidities, age, the localization of the primary tumor, and the presence or absence of

distant metastases allow a rough decision of whether a multimodal treatment with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion is feasible. The 2 most informative selection criteria, Peritoneal Cancer Index and involvement of the small bowel, usually are evaluated intraoperatively. Presence or absence of lymph node metastases, histological grading, and ascites may add a decision-making help on the borderline. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 30–3.**

Key words: peritoneal neoplasma, cytoreductive surgery, HIPEC, selection criteria

■ Einleitung und Methodik

Unter dem Eindruck des hohen Prozentsatzes [1] schwerwiegender Komplikationen und des möglichen letalen Ausgangs ist die Indikation zur multimodalen Therapie von primären oder sekundären Neoplasmen nach reiflicher Überlegung zu stellen. Die statistische Aufarbeitung der in multizentrischen Studien gesammelten Daten, die Auswertung verschiedener Register zum Thema peritoneale Neoplasmen und die Analyse des eigenen Krankenguts von 320 Patienten geben eine gute Hilfestellung. Der klinische Eindruck, der von dem einzelnen Patienten gewonnen wird, und die persönliche langjährige Erfahrung sollten als weitere wesentliche Entscheidungshilfen aber nicht unterschätzt werden.

■ Prätherapeutisch zu erhebende Ein- und Ausschlusskriterien

Primärtumor und Tumordifferenzierung

Eine CS mit anschließender HIPEC ist bei den in Tabelle 1 aufgelisteten Tumorentitäten aufgrund der vorliegenden Datenlage sinnvoll.

Prinzipiell ist festzustellen, dass wenig differenzierte und undifferenzierte Tumoren sowie Karzinome mit siegelringzelliger Differenzierung aufgrund ihres diffusen, aggressiven, invasiven Wachstumstyps für eine zytoreduktive Chirurgie

deutlich schlechter geeignet sind als differenzierte Tumoren mit einer geringeren, häufig lokalisierten Infiltrationsneigung [2].

Präoperatives Tumorstaging

Extraabdominelle Metastasen sind ein klarer Ausschlussgrund. Dies gilt in gleicher Weise für Organmetastasen des intraabdominellen Raums. Eine Ausnahme stellen Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen dar [3, 4]. Sind es < 4 und sind sie einer Resektion leicht und sicher zugänglich, sollten sie im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie mit entfernt werden. Ausgedehnte Lymphknotenmetastasen im Mesenterium, im Bereich der Vena portae oder im paraaortalen und paracavalen Bereich stellen ebenfalls Ausschlusskriterien dar. Zu Unklarheiten können Lymphknotenmetastasen im distalen Aortenbereich bei der Peritonealkarzinose nach operiertem Ovarialkarzinom führen. Nicht alle gynäkologischen Schulen verlangen eine paraaortale Lymphknotendissektion *en principe*. Im eigenen Bereich werden daher einzelne

Tabelle 1: Tumorentitäten, bei denen sich eine CS mit anschließender HIPEC anbietet.

Primäre Neoplasmen

Mesotheliom des Peritoneums
Primäre Peritonealkarzinose

Sekundäre peritoneale Neoplasmen

Appendix Tumoren	Benigne und maligne Tumoren der Appendix
Kolorektale Karzinome	Einschließlich NET
Dünndarmkarzinome	
Serosadurchbrechende Magenkarzinome	
Lokal fortgeschrittene und peritoneal rezidivierende Ovarialkarzinome	

Eingelangt am 18. April 2012; angenommen am 19. April 2012

Aus dem Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Friedrich Kober, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: friedrich.kober@wienkav.at

malignitätsverdächtige Lymphknotenvergrößerungen kaudal der V. renalis bei rezidivierenden Ovarialkarzinomen nicht als Ausschlussgrund angesehen.

Schon der Nachweis einer peritonealen Tumorausbreitung übersteigt häufig die Möglichkeiten der bildgebenden Verfahren. Die Beurteilung des Ausmaßes der Peritonealkarzinose ist noch deutlich schwieriger. Der Vorschlag von Königsrainer, durch Projektion des Sugarbaker'schen 9-Felder-Rasters auf eine abdominelle koronare CT-Rekonstruktion einen präoperativen Peritoneal Cancer Index (PCI) zu erstellen, ist nur in wenigen Fällen so klar aussagefähig, dass eine Probelaparotomie vermieden werden kann. Trotzdem können im CT erhobene Befunde unnütze Laparotomien reduzieren. So weisen deutlich tumoröse Auflagerungen auf Dünndarmschlingen in unterschiedlichen Abschnitten und/oder eine deutliche Verkürzung des gesamten Mesenteriums, welche bei gleichzeitig vorhandenem Aszites zu einer blumenkohlartigen Form des gesamten Dünndarms führt, auf einen massiven Befall hin. Dieser macht höchstwahrscheinlich nicht nur eine adäquate CS unmöglich, sondern wäre auch bei einem Versuch der chirurgischen Sanierung mit einer massiven postoperativen Verschlechterung der Lebensqualität aufgrund des zu erwartenden Kurzdarmsyndroms verbunden.

Der Nachweis eines präoperativ vorhandenen Aszites wird unterschiedlich bewertet. Während in einigen Untersuchungen das Vorhandensein von Aszites zumindest in univariaten Analysen als negativer Faktor eingestuft wird, verliert häufig in der multivariaten Analyse der Faktor Aszites seine Wertigkeit (Abb. 1) [5].

Andererseits liegt ein Aszites dann früher und öfter vor, wenn z. B. bei fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen eine Trop-2-Überexpression vorliegt. Die vermehrte Expression dieses Biomarkers scheint ein unabhängiger, negativer prognostischer Marker zu sein, der einen besonders aggressiven Subtyp der Ovarialkarzinome beschreibt [6]. Ein bereits klinisch diagnostizierbarer, oft symptomatischer Aszites geht immer mit einem deutlichen neoplastischen Befall des Oberbauchperitoneums einher, besonders betroffen sind meist das diaphragmale Peritoneum rechts und das retro- und subhepatale Peritoneum. Diesem Umstand sollte die entsprechende Wertigkeit zugemessen werden, weil die exakte Peritonektomie dieser Region zu den technisch schwierigsten Teilen der zytoreduktiven Chirurgie zählt.

Vorthherapie

Zumindest in univariaten Analysen zeigen „heavily pre-treated patients“, also Patienten, welche z. B. schon mehrere systemische Chemotherapieregimes erhalten haben, eine deutlich schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten ohne Vorthherapie, neoadjuvante Therapieansätze angenommen. Ähnliches wurde von Sugarbaker, aber auch von Yan [7, 8] hinsichtlich der Voroperationen bei Appendixtumoren und pseudomyxomatösen Bildern der peritonealen Aussaat gezeigt. Patienten mit ausgedehnten Voroperationen in mehreren Regionen des intraperitonealen Raums zeigten eine deutlich schlechtere Prognose als jene Patienten, die nur eine eingeschränkte Voroperation, wie eine Probelaparotomie zur Diagnosesicherung, aufwiesen. Sugarbaker leitete daraus

einen Prior Surgical Score (PSS) ab. Unklar ist der Einfluss eines vorangegangenen laparoskopischen Eingriffs. Die Autoren fanden nach Laparoskopie bei manifester Peritonealkarzinose oft eine drastische Zunahme der Karzinose einige Wochen später im Rahmen der angestrebten definitiven Therapie. Dies im Vergleich zu vorliegenden Videoaufnahmen von der Laparoskopie oder bestätigt durch den bei der definitiven Operation anwesenden Chirurgen, der die vorangegangene Laparoskopie durchführte.

Allgemeinzustand des Patienten, bestehende Begleiterkrankungen und Alter

Ein bestehender Ileus mit den Zeichen der Ileuskrankheit schließt eine CS plus HIPEC aus. Isolierte Stenosen ohne die manifesten Ileuszeichen haben jedoch keinen negativen Einfluss auf den postoperativen Verlauf. Ein ECOG-Performancestatus > 2 ist in vielen Untersuchungen ein unabhängiger, negativer prognostischer Faktor. Schwerwiegende pulmonale und kardiale Begleiterkrankungen sind oft ursächlich am schlechten Allgemeinzustand (AZ) beteiligt, eine bestehende Lebererkrankung und eine mäßige Nierenfunktionsstörung wirken sich häufig nicht so deutlich auf den AZ aus. Nach beiden Störungen ist gezielt zu fahnden und in Absprache mit dem Internisten und Anästhesisten das weitere Vorgehen festzulegen. Im eigenen Bereich sind diese Zusatzinformationen oft ausschlaggebend, dass eine Therapie nicht durchgeführt wird. Störungen des blutbildenden Systems, HIV-Infektion bzw. andere rasch zum Tod führende Systemerkrankungen werden zumindest als relative Kontraindikationen angesehen. Ein hochgradiger maligner Aszites verschlechtert häufig den AZ des Patienten und täuscht eine Ileussympomatik vor. Es empfiehlt sich, 48–72 Stunden nach einer Aszitespunktion den AZ des Patienten neuerlich zu evaluieren und unter Umständen sogar zu diesem Zeitpunkt die bildgebende Diagnostik zu wiederholen.

In vielen univariaten Analysen der behandelten Patientengruppen ist – und das entspricht auch den eigenen Ergebnissen – das höhere Alter ein negativer prognostischer Faktor. In

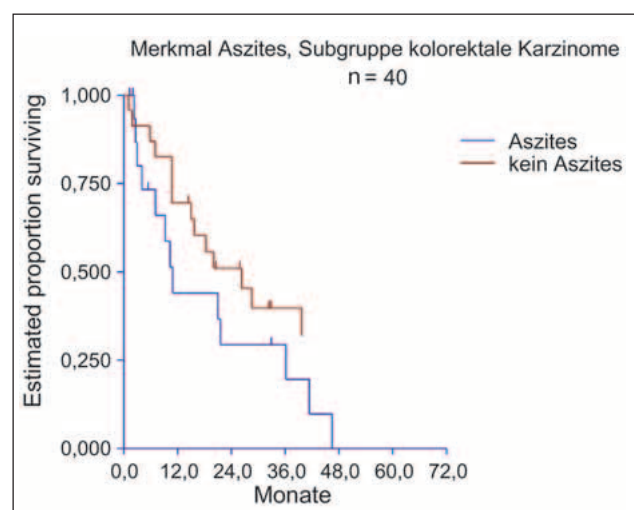


Abbildung 1: Einfluss des Vorhandenseins von Aszites bei Patienten mit Peritonealkarzinose ausgehend von einem kolorektalen Karzinom. Unterschied statistisch signifikant; $p = 0,045$. 2-Jahres-Überlebensrate: mit Aszites 29,3 %, ohne Aszites 51,0 %. Datenmaterial: Zentrum Peritonealkarzinose.

mehreren multivariaten Untersuchungen wird das Alter > 65 Jahre bzw. 70 Jahre aber auch zu einem unabhängigen, prognostisch negativen Merkmal.

■ Intraoperativ erhobene Ein- und Ausschlussgründe

Peritoneal Cancer Index und Dünndarmbefall

Oft kann erst intraoperativ entschieden werden, ob eine optimale zytoreduktive Chirurgie mit Tumorresten < 2,5 mm erzielt werden kann. Die Art des Tumors, die Gesamtumorlast, aber auch die Lokalisation der peritonealen Tumoren und das lokale Tumorstadium sind wesentliche Faktoren. Sehr hilfreich sind Scores, die versuchen, die Tumorlast schematisch zu erfassen. Am häufigsten angewendet und damit auch am besten evaluiert ist der Peritoneal Cancer Index nach Sugarbaker [9]. Nimmt man die pseudomyxomatösen Erscheinungsbilder peritonealer Neoplasmen aus, wie bei Appendixtumoren, so kann festgestellt werden, dass ein PCI von ≥ 20 eine optimale zytoreduktive Chirurgie meist unmöglich macht und damit auch der weitere Krankheitsverlauf kaum oder nicht beeinflusst wird. In der multizentrischen Studie von Elias et al. [1] zeigt sich weiters, dass auch nach vollständiger zytoreduktiver Chirurgie mit einem Cytoreductive Surgery Completeness Score = 0 Patienten mit einem PCI > 20 eine signifikant schlechtere Überlebenserwartung haben als jene mit einem PCI < 20. Bei pseudomyxomatösen Bildern, besonders bei Appendixtumoren mit niedrigem Malignitätsgrad, scheint diese Grenze bei einem Wert von 24 oder 25 zu liegen, Voraussetzung ist dabei, dass der Dünndarm und zumindest einige Dickdarmabschnitte frei von fest haftenden Auflagerungen des viszerale Peritoneums sind. Der Befall des viszerale Dünndarmperitoneums, wobei die



Abbildung 2: Bei Zustand nach „Debulking-Operation“ bei intraperitoneal fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Reoperation wegen postoperativem Ileus finden sich bei einem PCI von 17 ausgedehnte, im Gefrierschnitt in mehreren Biopsien als maligne verifizierte Dünndarmauflagerungen. Eine sinnvolle zytoreduktive Chirurgie ist nicht möglich.

Zone des Mesenterialansatzes, also die letzten 1–2 cm der Endstrombahn der Arteria mesenterica superior, aus operationstechnischen Gründen miteinbezogen werden müssen, ist ein weiteres wesentliches Kriterium. Beträgt die Gesamtlänge der zu resezierenden Dünndarmabschnitte > $\frac{1}{3}$ der Dünndarmlänge, also 100–150 cm, so stellt dies nach Meinung der Autoren ein klares Ausschlusskriterium dar. Patienten, die in der Datenbank des „Zentrums Peritonealkarzinose“ des Kaiserin-Elisabeth-Spitals geführt werden und eine kumulative (Voroperationen mit einbezogen) Dünndarmresek-

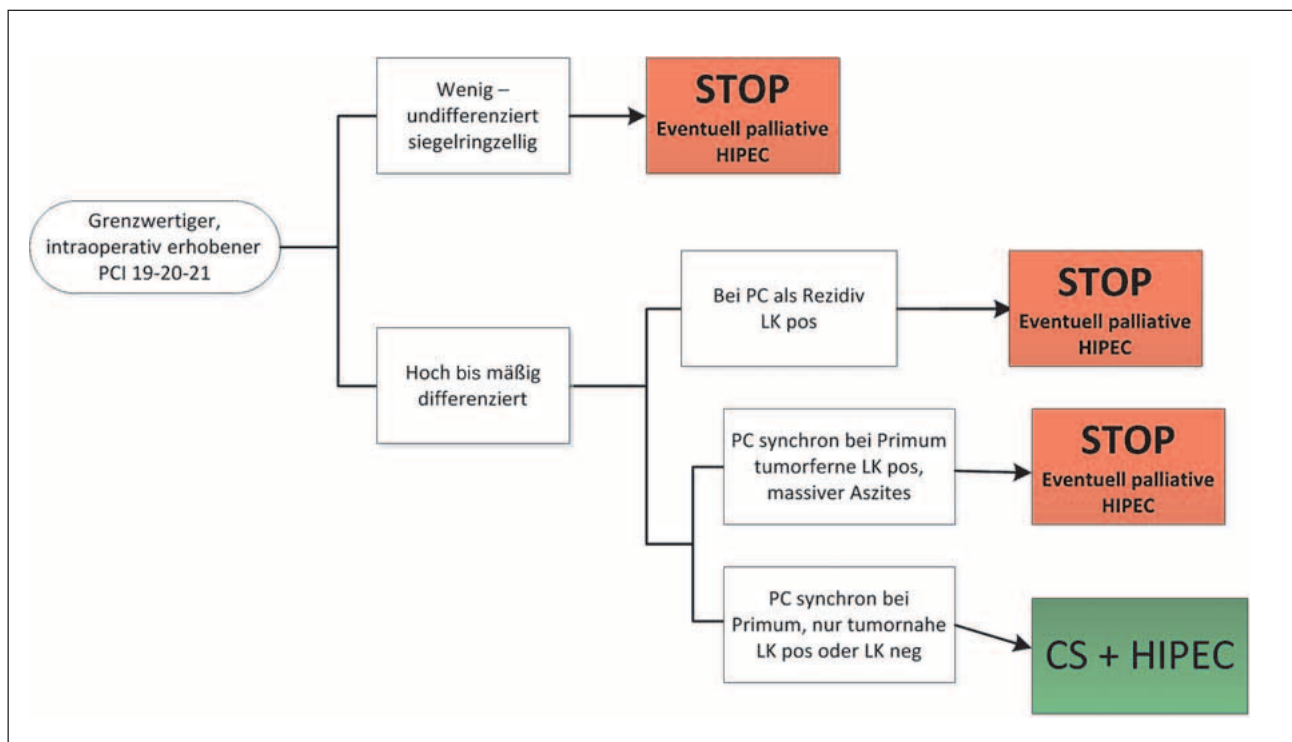


Abbildung 3: Entscheidungsbaum bei grenzwertig hohem Peritoneal Cancer Index (gilt nicht für Appendixtumoren niedrigen Malignitätsgrades). PC: Peritonealkarzinose; LK: Lymphknoten

tionslänge aufwiesen, die deutlich über den oben genannten Angaben lag, zeigten alle einen komplizierten postoperativen Verlauf, keine Verbesserung des Allgemeinzustands, häufig eine Verschlechterung des Ernährungszustands, eine kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu den erhobenen Medianwerten der korrespondierenden Patientengruppe und eine merkbare Einschränkung der Lebensqualität (Abb. 2).

Diskussion

Die in den vergangenen Jahren vermehrt publizierten Daten aus größeren Patientenkollektiven lassen das Erstellen von Selektionskriterien zu. Es steht ohne Zweifel fest, dass der Patient in gutem Allgemeinzustand, mit niedriger peritonealer Tumorlast, in der Frühphase der Erkrankung bereits in das multimodale Therapiekonzept „Zytoreduktive Chirurgie – HIPEC – systemische Chemoimmunotherapie“ eingebracht, besonders profitiert. Wir haben an anderer Stelle die guten Ergebnisse bei zunehmend strengeren Selektionskriterien zusammengefasst [10]. Und es ist eindeutig keine Alternative für jenen Patienten, bei dem nach verschiedenen vorangegangenen Therapieversuchen keine weiteren, etablierten therapeutischen Möglichkeiten mehr zur Verfügung stehen. Trotz aller Bemühungen, den idealen Patienten für die Therapie zu selektieren, wird aufgrund der mäßigen Aussagekraft der bildgebenden Diagnostik immer wieder die intraoperative Entscheidung im Grenzbereich zu treffen sein. Wie kann man aber bei einem Patienten, der eine Peritonealkarzinose nach einem operierten Adenokarzinom des Kolons entwickelt und intraoperativ einen PCI von 19–21 aufweist, bei offenem Abdomen eine fundiert richtige Entscheidung treffen? Wir verwenden zurzeit den in Abbildung 3 dargestellten Entscheidungsbaum.

Dieser orientiert sich am Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), welcher von Pelz und Chua evaluiert wurde [11, 12]. Dieser Score bewertet präoperativ erhobene klinische Symptome, den PCI und die Tumordifferenzierung sowie den Lymphknotenstatus. Patienten in der Gruppe PSDSS I/II zeigten dabei eine signifikant bessere Überlebenserwartung als Patienten in der Gruppe PSDSS III/IV.

Wird durch einen nachvollziehbaren, klar definierten Entscheidungsprozess ein Patient für das multimodale CS-HIPEC-Konzept ausgewählt, bei dem nach den vorliegenden Daten ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt, so ist mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einem deutlich verlängerten Gesamtüberleben, in einigen Fällen mit einer Heilung zu rechnen. Im interdisziplinären Setting steigert die Beobachtung eines solchen Krankheitsverlaufs die Akzeptanz des CS-HIPEC-Konzepts am besten.

Relevanz für die Praxis

Die vorliegenden Studien erlauben, eindeutige Ein- und Ausschlusskriterien für das CS-HIPEC-Konzept bei Vorliegen eines peritonealen Neoplasmas anzugeben. Dass der Peritoneal Cancer Index, einer der wesentlichsten Parameter in der Entscheidung, meist nur intraoperativ exakt bestimmt werden kann, bleibt ein Wermutstropfen

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur:

1. Elias D, Glehen O, Pocard M, et al. Comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg* 2010; 251: 896–901.
2. Chua TC, Al-Alem I, Saxena A, et al. Surgical cytoreduction and survival in appendiceal cancer peritoneal carcinomatosis: an evaluation of 46 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1540–6.
3. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007; 245: 597–603.
4. Elias D, Benizri E, Pocard M, et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 632–6.
5. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139: 20–6.
6. Bignotti E, Todeschini P, Calza S, et al. Trop-2 overexpression as an independent marker for poor overall survival in ovarian carcinoma patients. *Eur J Cancer* 2010; 46: 944–53.
7. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 727–31.
8. Yan TD, Links M, Xu ZY, et al. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2006; 93: 1270–6.
9. Koppitsch C. Peritoneale Neoplasmen – Scoringssysteme und ihre Aussagekraft. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 12–6.
10. Kober F, Karik M, Hermann M. Potentially curative strategies in peritoneal metastases. *MEMO* 2009; 2: 34–7.
11. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009; 99: 9–15.
12. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1330–6.

OA Dr. med. Friedrich Kober

Geboren 1955. Dr. med. univ. seit 1979, seit 1986 Facharzt für Chirurgie und Oberarzt an der Chirurgischen Abteilung des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Studienaufenthalte in Kyoto, Amsterdam und Ulm. 1984–1991 Leitung der chirurgischen Intensivstation, seit 2004 stellvertretender Abteilungsleiter. Seit 2006 offiziell leitender OA des Zentrums Peritonealkarzinose des Kaiserin-Elisabeth-Spitals. Zurzeit Leiter der Arbeitsgruppe Peritoneale Neoplasmen der ACO-ASSO.

Arbeitsgebiete: Peritoneale Neoplasmen und lokal fortgeschrittene Tumoren des Abdominalraums, regionale Tumorthherapie, maligne Schilddrüsentumoren.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)