

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

**Aktueller Stellenwert der
zytoreduktiven Chirurgie kombiniert
mit hyperthermer intraoperativer
Chemoperfusion im multimodalen
Therapiekonzept peritonealer
Neoplasmen: Eine Literaturübersicht**

Bachleitner-Hofmann T

Interdisziplinäre Onkologie 2012;

4 (2), 17-25

Homepage:

www.kup.at/acoasso

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht

T. Bachleitner-Hofmann

Kurzfassung: Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 1980 durch Spratt werden die zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion (HIPEC) in der Therapie von primären sowie sekundären peritonealen Neoplasmen (peritoneales Mesotheliom, Pseudomyxoma peritonei sowie Peritonealkarzinosen beim Kolorektal- und Magenkarzinom) eingesetzt. Rationale des Verfahrens ist die chirurgische Entfernung makroskopisch tumorbefallener Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion, gefolgt von Perfusion des Peritonealraums mit hyperthermer Chemotherapielösung, um verbliebene mikroskopische Tumorareale zu behandeln. Die Daten aus zahlreichen Studien inklusive einer randomisierten Phase-III-Studie, wo zytoreduktive Chirurgie + HIPEC und palliative systemische Chemotherapie miteinander verglichen wurden, sprechen bei den genannten Malignomen für eine signifikante Überlebensverbesserung durch die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC. Am besten geeignet für das Verfahren sind Patienten mit gutem Performance-Status und limitierter Karzinose, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann. Trotz der vielversprechenden Daten wird die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC in aktuellen Therapierichtlinien jedoch nach wie vor nicht empfohlen, sondern stattdessen die systemische Chemotherapie als Goldstandard bevorzugt. Es wäre wünschenswert, dass die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC sowie die systemische Chemotherapie in Zukunft nicht mehr als kompetitive Therapien, sondern als gleichberech-

tigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts betrachtet werden. Gemeinsam mit einer klaren Definition, welche Patientenpopulationen am besten von den einzelnen Verfahren bzw. deren Kombination profitieren, könnte dies zu einer dringend notwendigen Standardisierung der Therapie sowie einer Verbesserung des Überlebens von Patienten mit peritonealen Neoplasmen beitragen.

Schlüsselwörter: zytoreduktive Chirurgie, hypertherme intraoperative Chemoperfusion, Pseudomyxoma peritonei, diffuses malignes peritoneales Mesotheliom, Kolorektalkarzinom, Magenkarzinom

Abstract: Current Role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraoperative Chemoperfusion (HIPEC) in the Multimodal Treatment Approach to Peritoneal Neoplasms – A Literature Review. Since its first description by Spratt in 1980, cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been repeatedly proposed as a treatment of primary and secondary neoplasms of the peritoneum, including peritoneal mesothelioma, pseudomyxoma peritonei as well as peritoneal carcinomatosis from colorectal and gastric cancer. The rationale of CRS + HIPEC is to surgically remove all areas within the peritoneum that are macroscopically involved with the tumor using peritonectomy procedures and multivisceral resection, followed by irrigation of the peritoneal cavity with hyper-

thermic chemotherapy solution to treat any remaining microscopic disease. Data from multiple studies, including a prospective randomized phase-III trial comparing CRS + HIPEC to palliative systemic chemotherapy, suggest a significant improvement of survival using CRS and HIPEC across the aforementioned disease entities. The best results are achieved in patients with a good performance status who have limited peritoneal involvement and in whom complete cytoreduction is possible. However, despite these encouraging data, the method of CRS and HIPEC remains a matter of controversy between medical and surgical oncologists and has so far not been incorporated into recent treatment guidelines which continue to advocate systemic chemotherapy as the gold standard of treatment. It is time to recognize CRS + HIPEC and systemic chemotherapy not as competitive treatments but rather as equal components within the multidisciplinary management of peritoneal neoplasms. This in conjunction with a clear definition of patient populations who are most likely to benefit from CRS + HIPEC, systemic chemotherapy, or their combination will both help to better standardize treatment as well as to increase the likelihood of survival of patients with this otherwise incurable disease. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 17–25.**

Key words: cytoreductive surgery, hyperthermic intraoperative chemoperfusion, pseudomyxoma peritonei, diffuse malignant peritoneal mesothelioma, colorectal cancer, gastric cancer

■ Einleitung

Seit der Erstbeschreibung durch Spratt in den 1980er-Jahren wird die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit der intraoperativen hyperthermen Chemoperfusion (HIPEC) in der Behandlung peritonealer Neoplasmen eingesetzt [1]. Zu den Hauptindikationen zählen primäre peritoneale Neoplasmen, wie das diffuse, maligne peritoneale Mesotheliom (DMPM), sowie sekundäre peritoneale Neoplasmen, wie das Pseudomyxoma peritonei, Peritonealkarzinosen bei gastro-

intestinalen Tumoren (Kolon- und Magenkarzinom) und das peritoneale metastasierte Ovarialkarzinom.

Das Grundprinzip der Behandlungsmethode besteht in der kompletten Entfernung makroskopisch erkennbarer Tumorherde im Peritoneum mittels maximaler zytoreduktiver Chirurgie sowie der Behandlung verbliebener mikroskopischer Tumorherde mittels HIPEC [2]. Im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie werden zunächst der Primärtumor sowie involvierte Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion (z. B. Omentektomie, Gastrektomie, Dünndarmresektion, Hemikolektomie, extraperitoneale, tiefe vordere Rektumresektion, Splenektomie sowie Peritonektomie von betroffenen Arealen des Peritoneums) entfernt [3]. Danach erfolgt die Perfusion der Peritonealhöhle mit hyperthermer Chemotherapielösung über einen Zeitraum von etwa 60–90 Min., wobei in befallenen Tumorarealen hohe lokale Gewebskonzentrationen der verwendeten Chemothe-

Eingelangt am 22. April 2012; angenommen am 24. April 2012

Aus der Abteilung für Allgemein Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Bachleitner-Hofmann, Abteilung für Allgemein Chirurgie, Universitätsklinik für Chirurgie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: thomas.bachleitner-hofmann@meduniwien.ac.at

rapeutika (Mitomycin C, Cisplatin, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil [5-FU]) erreicht werden. Um eine optimale Penetration des Tumorgewebes zu gewährleisten, sollte der Durchmesser verbliebener Tumorareale nach zytoreduktiver Chirurgie idealerweise $< 2,5$ mm betragen [4].

Das Konzept der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC wird seit jeher zwischen chirurgischen und internistischen Onkologen kontroversiell diskutiert. Ziel der vorliegenden Übersicht ist eine Darstellung der aktuellen Literatur zu den Tumorentitäten DMPM, Pseudomyxoma peritonei sowie peritoneal metastasiertes Kolorektal- und Magenkarzinom (die Literatur zum Ovarialkarzinom wird von Sebek und Kober in einem eigenen Beitrag in dieser Ausgabe behandelt [5]). Weiters sollen die aktuellen Therapie-Guidelines zu den einzelnen Tumorentitäten diskutiert sowie zuletzt eine kurze Übersicht über die Therapieergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC an der Medizinischen Universität Wien, wo im Jahr 2011 ein entsprechendes Programm etabliert wurde, gegeben werden.

■ Diffuses, malignes peritoneales Mesotheliom (DMPM)

Das maligne Mesotheliom stellt einen insgesamt seltenen Tumor der mesothelialen Zellen von Pleura, Peritoneum, Perikard und Tunica vaginalis testis dar, wobei die Inzidenz der Erkrankung in den vergangenen Jahren bedingt durch chronische Asbestexposition zugenommen hat [6]. Etwa 10–30 % aller Mesotheliome entfallen auf das diffuse, peritoneale maligne Mesotheliom (DMPM), welches eine besonders aggressive Verlaufsform mit limitierten therapeutischen Möglichkeiten darstellt [7].

Das DMPM wird typischerweise erst im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium diagnostiziert. Leitsymptome sind abdominelle Schmerzen, Aszites und das Vorhandensein von multiplen abdominalen Raumforderungen. Typischerweise finden sich diffus über das gesamte Abdomen verteilte Tumoren, die mit zunehmendem Fortschritt der Erkrankung konfluieren und schließlich das gesamte Peritoneum mit einbeziehen.

Mittels palliativer Chirurgie in Kombination mit systemischer/intraperitonealer Chemotherapie sowie Radiotherapie konnte in historischen Fallserien lediglich ein medianes Überleben von 12 Monaten erreicht werden. Aus diesem Grund wurde als therapeutische Alternative im Rahmen mehrerer Studien die Effizienz der zytoreduktiven Chirurgie sowie perioperativen intraperitonealen Chemotherapie untersucht [8, 9].

Eine von Yan et al. durchgeführte multizentrische Studie inkludierte insgesamt 405 Patienten mit DMPM, welche mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt wurden [7]. Bei einem mittleren Peritoneal Cancer Index (PCI; dieser gibt Aufschluss über die Ausdehnung des peritonealen Tumorbefalls in 13 Regionen des Abdomens und beträgt maximal 39 Punkte) von 20 konnte bei 187 Patienten (46 %) eine komplette (CC-0) oder nahezu komplette (CC-1) Entfernung aller Tumorherde (Zytoreduktion) erreicht werden. Die Rate an

Grad-3–4-Komplikationen betrug 31 % bei einer Gesamtmortalität von 2 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 53 Monate (Verteilungsbreite 1–235 Monate) bei einer 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 60 und 47 %. Im Rahmen einer multivariaten Analyse konnten folgende 4 prognostische Faktoren identifiziert werden: Epithelialer Subtyp ($p < 0,001$), Fehlen von Lymphknotenmetastasen ($p < 0,001$), komplette oder nahezu komplette Zytoreduktion ($p < 0,001$) sowie HIPEC ($p = 0,002$).

Im Rahmen einer rezenten Übersicht haben Baratti et al. die verfügbare Literatur zum DMPM aufgearbeitet [10]. Zwischen 1979 und 2010 wurden insgesamt 14 relevante Studien mit einer Gesamtzahl von 427 Patienten mit DMPM identifiziert. Bei allen Studien handelte es sich um prospektive nicht-randomisierte Fallserien ohne Kontrollgruppe. 289 Patienten wurden mittels kompletter zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt, 2 erhielten statt der HIPEC eine frühe, postoperative intraperitoneale Chemotherapie („early postoperative intraperitoneal chemotherapy“ [EPIC]), bei 106 Patienten wurde die zytoreduktive Chirurgie mit beiden Verfahren kombiniert. Die HIPEC-Protokolle variierten stark zwischen den Studien, was Technik, verwendete Chemotherapeutika sowie Temperatur und Therapiedauer betrifft. Die Morbidität betrug zwischen 20 und 41 %, die Mortalität 3,1 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 29,5–92 Monate, wobei in 3 Serien das mediane Überleben nicht erreicht wurde (in einer Serie > 100 Monate). Die 1-, 2-, 3- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensraten betragen 43–88 %, 43–77 %, 43–70 % und 33–68 %.

Wenngleich in keiner der untersuchten Studien ein direkter Vergleich mit der konventionellen Therapie (palliative Chirurgie kombiniert mit Chemo- bzw. Radiochemotherapie) durchgeführt wurde, sprechen die Daten für eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 12 auf bis zu > 100 Monate, wenn eine zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC durchgeführt wird. Einschränkend muss jedoch bemerkt werden, dass eine positive Selektion zu den besseren Ergebnissen bei Patienten, die eine HIPEC erhalten haben, beigetragen haben könnte, da Patienten mit schlechtem Performancestatus, welche nicht für eine zytoreduktive Chirurgie und HIPEC geeignet sind, nicht in die Studien inkludiert wurden. Dennoch kommen Baratti et al. zu dem Schluss, dass aufgrund der deutlich längeren Überlebenszeiten im Vergleich zur konventionellen Therapie – auch bei Fehlen kontrollierter Studien – die Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC als Benchmark für die Behandlung des DMPM herangezogen werden sollte.

■ Pseudomyxoma peritonei

Beim Pseudomyxoma peritonei handelt es sich um ein Krankheitsbild, welches durch die Produktion von reichlich muzinösem Aszites gekennzeichnet ist und in der Regel von epithelialen Tumoren der Appendix ausgeht. Mit zunehmendem Tumorwachstum kommt es zur Obstruktion, gefolgt von der Perforation des Appendixlumens, und schließlich zur progredienten Tumorzellaussaat in die Peritonealhöhle mit Ansammlung von Muzinmassen im gesamten Peritonealraum [11].

Histologisch unterscheidet man beim Pseudomyxoma peritonei eine benigne Variante (disseminierte peritoneale Adenomuzinose) von einer malignen Variante (peritoneale muzinöse Karzinomatose) sowie intermediäre Formen. Das klinische Erscheinungsbild variiert zwischen dem Pseudomyxoma peritonei, welches zufällig (z. B. im Rahmen einer Laparotomie) entdeckt wird, bis hin zu fortgeschrittenen Fällen mit abdomineller Distension sowie Darmobstruktion mit konsekutiver Malnutrition bzw. Kachexie. Die konventionelle Therapie des Pseudomyxoma peritonei besteht in wiederholten chirurgischen Debulking-Eingriffen, welche jedoch mit einem hohen Rezidivrisiko behaftet sind [12].

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von Elias et al. wurden 301 Patienten mit Pseudomyxoma peritonei zwischen 1993 und 2007 mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer Chemotherapie behandelt [13]. Bei 85 % der Patienten wurde eine HIPEC durchgeführt, 15 % der Patienten erhielten eine EPIC. Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 88 Monaten betrug das 5-Jahres-Gesamtüberleben 73 %, die postoperative Mortalität und Morbidität 4,4 % bzw. 40 %. Insbesondere bei Patienten mit kompletter Zytoreduktion konnte in der Multivariatanalyse das Ausmaß der peritonealen Aussaat als signifikanter prognostischer Faktor für das Überleben identifiziert werden.

Im Rahmen einer systematischen Übersicht durch Yan et al. wurden 10 Studien zur zytoreduktiven Chirurgie und perioperativen intraperitonealen Chemotherapie mit insgesamt 863 eingeschlossenen Patienten aufgearbeitet [14]. Bei sämtlichen Studien handelte es sich um Observationsstudien ohne Kontrollgruppe. Das mediane Gesamtüberleben variierte zwischen 51 und 156 Monaten, die 1-, 2-, 3-, und 5-Jahres-Überlebensraten betragen 80–100 %, 76–96 %, 59–96 % sowie 52–96 %.

Im Rahmen eines 2008 veröffentlichten Konsensuspapiers zur Behandlung des Pseudomyxoma peritonei wurde festgestellt, dass die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC die am besten fundierte Therapiestrategie bei der Erkrankung darstellen, wobei Patienten mit disseminierter peritonealer Adenomuzinose, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann, am meisten von der Methode profitieren [15].

■ Kolorektalkarzinom

Das Auftreten einer Peritonealkarzinose geht bei Patienten mit kolorektalem Karzinom mit einer besonders schlechten Prognose einher. So konnte von Franko et al. in einer rezenten Studie gezeigt werden, dass Patienten mit peritoneal metastasiertem Kolorektalkarzinom ein im Vergleich zu nicht peritoneal metastasierten Patienten signifikant schlechteres Überleben aufweisen [16]. Zirka 5–10 % aller Patienten haben zum Zeitpunkt der Erstoperation eine synchrone (limitierte) Peritonealkarzinose, bei etwa 20–50 % der Patienten kommt es im Verlauf der Erkrankung zum metachronen Auftreten derselben. Zumeist ist die Peritonealkarzinose mit zusätzlichen extraperitonealen Herden (Leber, Lunge) assoziiert, jedoch weisen etwa 2 % der Patienten eine isolierte Peritonealkarzinose ohne weitere Tumormanifestationen auf.

Historisch besteht die Therapie der Peritonealkarzinose aus systemischer Chemotherapie kombiniert mit palliativer Chirurgie im Falle des Auftretens von Symptomen einer intestinalen Obstruktion. Die Ergebnisse der systemischen Chemotherapie sind jedoch unbefriedigend, denn trotz kontinuierlicher Weiterentwicklung und Verbesserung der zum Einsatz kommenden Chemotherapeutika bzw. -regimes (5-FU/LV in Kombination mit Oxaliplatin/Irinotecan bzw. Antikörpern wie Bevacizumab, Cetuximab oder Panitumumab) beträgt das mediane Überleben von Patienten mit Peritonealkarzinose in großen Studien lediglich zwischen 5,2 und 12,7 Monaten [16–20].

Aufgrund der ernüchternden Ergebnisse der systemischen Chemotherapie beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom wurde im Rahmen von zahlreichen Studien die Effizienz der zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit HIPEC untersucht. Rationale dieser Behandlungsstrategie ist das grundsätzliche Verständnis der peritonealen Metastasierung als lokoregionäre Tumorausbreitung innerhalb eines definierten Kompartments (dem Peritonealraum), welche einer regionalen Therapie zugänglich sein sollte.

Bis dato stehen 4 vergleichende Studien zur Verfügung, welche das therapeutische Konzept der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit perioperativer intraperitonealer Chemotherapie mit systemischer Chemotherapie verglichen haben [21–24]: Im Rahmen der randomisierten Studie von Verwaal et al. wurden 105 Patienten mit Kolorektalkarzinom und einer isolierten Peritonealkarzinose entweder mit systemischer 5-FU/LV-basierter Chemotherapie (bzw. Irinotecan-basierter Chemotherapie bei vorangegangener Chemotherapie mit 5-FU/LV) oder mit zytoreduktiver Chirurgie kombiniert mit HIPEC (Mitomycin C über 90 Min.) gefolgt von systemischer Chemotherapie mit 5-FU/LV behandelt [21]. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten betrug das mediane Überleben im HIPEC-Arm 22,3 Monate, verglichen mit lediglich 12,6 Monaten im systemischen Chemotherapiearm ($p < 0,032$). Die Mortalität in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC betrug 8 %. Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten mit extensiver peritonealer Metastasierung ($> 5/7$ Regionen des Abdomens tumorbefallen) nicht von der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC profitierten (medianes Überleben 5,4 Monate), während Patienten mit 0–5 tumorbefallenen Regionen ein medianes Überleben von > 29 Monaten aufwiesen ($p < 0,0001$). Weiters zeigte die Studie, dass Patienten mit kompletter Zytoreduktion ein signifikant besseres Überleben aufwiesen als Patienten mit inkompletter Zytoreduktion ($p < 0,0001$). Die Autoren kamen zum Schluss, dass zytoreduktive Chirurgie und HIPEC im Vergleich zur systemischen Chemotherapie mit 5-FU/LV zu einer signifikanten Überlebensverlängerung beim peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinom führt, dass jedoch Patienten mit einer extensiven Karzinose ($> 5/7$ involvierte Regionen) nicht von der Therapie profitieren.

Trotz der klaren Ergebnisse wurde die Studie vielfach kritisiert, nicht zuletzt aufgrund der geringen Zahl eingeschlossener Patienten. Weiters wurde bemängelt, dass anhand der Studie keine Aussage getroffen werden kann, ob nun die zytoreduktive Chirurgie oder die HIPEC (bzw. deren Kombi-

nation) zum Überlebensvorteil im experimentellen Arm beigetragen haben; schließlich, dass die Chemotherapie im Standardarm (5-FU/LV) inzwischen nicht mehr dem aktuellen therapeutischen Standard entspricht.

Eine weitere vergleichende, jedoch nicht randomisierte Studie wurde von Elias et al. durchgeführt: Hier wurden 48 Patienten, welche aufgrund einer Peritonealkarzinose bei kolorektalem Karzinom zwischen 1998 und 2003 einer zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC unterzogen wurden, mit 48 Patienten verglichen, welche lediglich palliative Chemotherapie erhalten hatten [22]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 95,7 Monaten in der palliativen Chemotherapiegruppe sowie 63 Monaten in der HIPEC-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 23,9 Monaten in der palliativen Chemotherapiegruppe auf 62,7 Monate in der HIPEC-Gruppe ($p < 0,05$). Während die 2- und 5-Jahres-Überlebensraten in der HIPEC-Gruppe 81 und 51 % betragen, beliefen sich diese in der palliativen Chemotherapiegruppe auf lediglich 65 bzw. 13 %. Die Autoren kamen zum Schluss, dass mit moderner systemischer Chemotherapie zwar ein medianes Überleben von 24 Monaten erreicht werden kann, dass zytoreduktive Chirurgie und HIPEC das mediane Überleben jedoch auf > 60 Monate verlängern kann, bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 51 %.

Zwei weitere Studien verglichen zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit EPIC mit systemischer Chemotherapie: Im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie durch Elias et al., welche zwischen 1996 und 2000 durchgeführt wurde, wurden Patienten zwischen zytoreduktiver Chirurgie + systemischer Chemotherapie mit oder ohne EPIC randomisiert [23]. Aufgrund mangelnder Patientenbereitschaft, sich in die Studie randomisieren zu lassen, konnten statt der geplanten 90 lediglich 35 Patienten eingeschlossen werden und die Studie musste vorzeitig beendet werden. Die Ergebnisse zeigten ein 2-Jahres-Gesamtüberleben von 60 %, konnten jedoch keinen positiven Effekt der EPIC nachweisen.

Eine weitere Studie wurde schließlich von Mahteme et al. durchgeführt, wobei 18 Patienten, die mit zytoreduktiver Chirurgie und EPIC (5-FU-basiert) behandelt wurden, mit 18 Patienten, welche lediglich systemische Chemotherapie (5-FU/LV bzw. Methotrexat/5-FU/LV) erhalten hatten, verglichen wurden [24]. Obwohl bei 7 von 18 Patienten in der experimentellen Gruppe keine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte, zeigte sich eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens von 14 Monaten in der Kontrollgruppe auf 32 Monate in der Gruppe mit zytoreduktiver Chirurgie und EPIC ($p < 0,02$). Weiters konnten die Autoren zeigen, dass Patienten mit kompletter Zytoreduktion deutlich länger überlebten als Patienten mit inkompletter Zytoreduktion.

Im Rahmen einer systematischen Übersicht von Cao et al., welche insgesamt 47 Studien zur Effizienz von zytoreduktiver Chirurgie und perioperativer intraperitonealer Chemotherapie inkludierte, wurde eine Metaanalyse der 4 oben genannten Studien durchgeführt [25]. Diese ergab einen signifikanten Benefit für die zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC im Vergleich zur palliativen systemischen Chemotherapie ($p < 0,0001$). Im Unterschied konnte im Rahmen der

Metaanalyse kein signifikanter Benefit für die EPIC gezeigt werden ($p = 0,35$).

Eine rezente Studie von Franko et al. verglich 67 Patienten, welche zwischen 2001 und 2007 mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (sowie systemischer Chemotherapie) behandelt wurden, mit 38 Patienten, welche ausschließlich systemische Chemotherapie erhalten hatten [26]. Die Autoren konnten eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens von 16,8 Monaten im systemischen Chemotherapiearm auf 34,7 Monate im HIPEC-Arm zeigen ($p < 0,001$). Als wesentlichste Erkenntnis kamen die Autoren zum Schluss, dass zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC bzw. systemische Chemotherapie keine kompetitiven, sondern gleichberechtigte Therapien im multidisziplinären Management von Patienten mit kolorektaler Peritonealkarzinose darstellen.

Die größte Observationsstudie zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC inkludierte 523 Patienten, welche zwischen 1990 und 2007 an 23 Zentren mittels zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (84 %) bzw. EPIC (16 %) behandelt wurden [27]. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 45 Monate, das mediane Gesamtüberleben 30,1 Monate. Die 30-Tages-Mortalität betrug 3 %, die Rate an Grad-3–4-Komplikationen 31 %. Im Rahmen einer Multivariatanalyse wurden folgende 4, hinsichtlich des Gesamtüberlebens prognostische Faktoren identifiziert: (1) der PCI, (2) das Vermögen eine komplette Zytoreduktion durchzuführen, (3) der Lymphknotenstatus sowie (4) die Verabreichung einer adjuvanten Chemotherapie. Daraus lässt sich ableiten, dass kolorektale Karzinompatienten mit Peritonealkarzinose, welche einen negativen Lymphknotenstatus sowie niedrigen PCI aufweisen, einer kompletten Zytoreduktion unterzogen werden können und postoperativ eine adjuvante Chemotherapie erhalten, am besten vom Therapiekonzept der zytoreduktiven Chirurgie mit HIPEC profitieren.

■ Magenkarzinom

Das Magenkarzinom ist die vierthäufigste Krebserkrankung weltweit und liegt, was die krebspezifische Mortalität betrifft, an zweiter Stelle [28, 29]. Neben hämatogener Metastasierung hat das Magenkarzinom eine ausgeprägte Tendenz zur peritonealen Ausbreitung. Letztere ist bei etwa 5–20 % aller Patienten anzutreffen, die in primär kurativer Intention einer Magenresektion unterzogen werden. Peritoneal metastasierte Patienten haben eine extrem limitierte Prognose, das mediane Überleben beträgt etwa 1–3 Monate [17, 30]. Systemische Chemotherapie ist in der Lage, das mediane Überleben von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom auf etwa 7–10 Monate zu verlängern, allerdings hatte die überwiegende Zahl der Patienten in den betreffenden Studien keine Peritonealkarzinose, sodass der Benefit der systemischen Chemotherapie beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom letztlich fraglich ist [31, 32].

Aufgrund der limitierten Effizienz der systemischen Chemotherapie wurde auch beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom das Konzept der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit perioperativer intraperitonealer Chemotherapie im

Rahmen mehrerer Studien getestet: In einer retrospektiven Multicenter-Studie von Glehen et al. wurden 159 Patienten untersucht, welche zwischen 1989 und 2007 an insgesamt 15 Zentren mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (bzw. EPIC) behandelt wurden [33]. Die postoperative Mortalität betrug 6,5 %, die Grad-3–4-Morbidität 27,8 %. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,4 Monaten betrug das mediane Überleben 9,2 Monate, die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 48, 18 und 13 %. Bei Patienten, welche einer kompletten Zytoreduktion unterzogen werden konnten, betrug das mediane Überleben 15 Monate, die 1-, 3- und 5-Jahres-Überlebensraten 61, 30 und 23 %. Die Autoren kamen zum Schluss, dass Patienten mit limitierter und resektabler peritonealer Aussaat von dem Therapiekonzept der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit HIPEC/EPIC profitieren, dass aber aufgrund der hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrate eine sorgfältige Patientenselektion von herausragender Bedeutung ist.

Eine zweite große Fallserie von 107 Patienten, welche zwischen 1992 und 2002 mittels HIPEC behandelt wurden, wurde von Yonemura et al. veröffentlicht [34]. Die Patienten wurden entweder mit konventioneller oder zytoreduktiver Chirurgie inklusive Peritonektomie behandelt, wobei bei 47 von 107 Patienten (43,9 %) eine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte. Die Komplikationsrate betrug 21,5 %, die postoperative Mortalität 2,8 %. Das mediane Gesamtüberleben der Patienten betrug 11,5 Monate, bei einer 5-Jahres-Überlebensrate von 6,7 %. Analog zur oben genannten Studie betrug das mediane Überleben 15,5 Monate, falls eine komplette Zytoreduktion erreicht werden konnte, im Vergleich zu lediglich 7,9 Monaten bei inkompletter Zytoreduktion. Das Erreichen einer kompletten Zytoreduktion sowie das Durchführen einer Peritonektomie waren unabhängige prognostische Faktoren hinsichtlich des Patientenüberlebens.

Im Rahmen der prospektiven Studie von Scaringi et al. wurden zwischen 1992 und 2007 insgesamt 37 Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom behandelt [35]. Von diesen Patienten hatten 26 zum Zeitpunkt der Operation eine Peritonealkarzinose und wurden mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt. Bei 8 Patienten konnte eine komplette Zytoreduktion erreicht werden, bei 18 Patienten war lediglich eine inkomplette Zytoreduktion möglich. Patienten mit kompletter Zytoreduktion zeigten ein medianes Überleben von 15 Monaten, während Patienten mit inkompletter Zytoreduktion ein medianes Überleben von lediglich 3,4 Monaten zeigten ($p < 0,007$). Auch die Ausdehnung der Peritonealkarzinose wirkte sich signifikant auf das Überleben der Patienten aus: So betrug das mediane Überleben bei Patienten mit niedrigem Gilly-Score (1 und 2; dies ist vergleichbar mit einem PCI < 20) 15 Monate, verglichen mit 4 Monaten bei Patienten mit einem Gilly-Score von 3 oder 4 ($p < 0,014$).

Die oben angeführten Studien sowie weitere 7 Fallserien wurden im Rahmen einer systematischen Übersicht von Gill et al. aufgearbeitet [32]. Die Gesamtzahl der in die untersuchten Studien eingeschlossenen Patienten betrug 441. Die Autoren konnten zeigen, dass das mediane Gesamtüberleben der Patienten nach zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC 7,9 Monate beträgt und auf ca. 15 Monate ansteigt, falls eine komplette

Zytoreduktion erzielt werden kann. Die Gesamtmortalität aller Studien belief sich auf 4,8 %.

Analog der Situation beim Kolorektalkarzinom war es auch beim Magenkarzinom bis vor Kurzem noch umstritten, ob der beobachtete onkologische Benefit bei Patienten, welche einer zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC unterzogen werden, auf die zytoreduktive Chirurgie, die HIPEC oder die Kombination beider Verfahren zurückzuführen ist. Allerdings gelang es kürzlich Yang et al., eine prospektiv-randomisierte Phase-III-Studie bei Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom abzuschließen, im Rahmen derer Patienten zwischen alleiniger zytoreduktiver Chirurgie bzw. zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit HIPEC randomisiert wurden [36]. Insgesamt wurden 68 Patienten untersucht, 34 im Arm mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie sowie 34 im Arm mit zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit HIPEC. Die HIPEC bestand aus Cisplatin (120 mg) sowie Mitomycin C (30 mg) und wurde über 60–90 Min. verabreicht. Hinsichtlich des Ausmaßes der Peritonealkarzinose bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,489$), auch war der Prozentsatz an Patienten, bei denen eine komplette (CC-0) bzw. nahezu komplette Zytoreduktion (CC-1) erreicht werden konnte (58,8 %), zwischen den beiden Therapiearmen ident ($p = 1,0$). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten (7,5–83,5 Monate) betrug das mediane Überleben im Arm mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie 6,5 Monate (4,8–8,2 Monate), im Arm mit zytoreduktiver Chirurgie + HIPEC 11,0 Monate (10,0–11,9 Monate; $p < 0,046$). Der Prozentsatz schwerwiegender Nebenwirkungen war mit 11,7 % (4 von 34 Patienten im Arm mit alleiniger zytoreduktiver Chirurgie) und 14,7 % (5 von 34 Patienten im Arm mit zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit HIPEC) praktisch gleich ($p = 0,839$). Im Rahmen einer multivariaten Analyse wurden folgende unabhängige Prädiktoren für besseres Überleben identifiziert: zytoreduktive Chirurgie und HIPEC, synchrone Peritonealkarzinose, komplette (CC-0) bzw. nahezu komplette (CC-1) Zytoreduktion, systemische Chemotherapie mit ≥ 6 Zyklen sowie das Fehlen von schwerwiegenden therapieassoziierten Nebenwirkungen. Die vorliegende Studie ist somit der erste wissenschaftliche Beweis für die Wirksamkeit der HIPEC im Rahmen einer prospektiv-randomisierten Studie, eine entsprechende Studie (Prodige 7, NCT00769405) beim Kolorektalkarzinom wird derzeit in Frankreich durchgeführt.

■ Selektionskriterien

Wie aus den Daten zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC bei den einzelnen Tumorentitäten hervorgeht, profitieren besonders Patienten mit limitierter Karzinose, bei denen eine komplette Zytoreduktion aller Tumorerde erreicht werden kann.

Auf die entsprechenden Selektionskriterien wird in dieser Ausgabe von Kober et al. [37] ausführlich eingegangen, auf die Problematik der Detektion der Peritonealkarzinose von Pasqual et al. [38].

Patienten, welche eine Peritonealkarzinose mit zusätzlichen Tumormanifestationen außerhalb des Peritoneums aufwei-

sen, sollten eine systemische Therapie mit der besten Kombination aus zytotoxischer Chemotherapie sowie Biologicals (z. B. Bevacizumab, Cetuximab bzw. Panitumumab) erhalten. Bei gutem Ansprechen auf die systemische Therapie bzw. einer limitierten Zahl an Leberläsionen sollte die Möglichkeit einer zytoreduktiven Chirurgie sowie HIPEC erwogen werden.

In jedem Fall sollten Patienten interdisziplinär vorgestellt sowie chirurgische Onkologen, welche mit der Technik und den Möglichkeiten der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC vertraut sind, in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden, bevor potenzielle Kandidaten für die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC eine alleinige systemische Chemotherapie erhalten.

■ Richtlinien zur Anwendung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC bei peritonealen Neoplasmen

Bedingt durch die Seltenheit einzelner peritonealer Neoplasmen (wie etwa dem Pseudomyxoma peritonei oder dem DMPM) sind Therapierichtlinien bzw. Richtlinien zur Anwendung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC bei bestimmten Tumorentitäten nicht oder nur eingeschränkt verfügbar. Anders ist die Situation beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom, wo mehrere Behandlungsrichtlinien zur Verfügung stehen, im Rahmen derer auch der Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC beleuchtet wird.

In seiner aktuellen Guideline zum Kolonkarzinom (Version 3.2012; www.nccn.org) empfiehlt das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) bei peritonealer Metastasierung die Durchführung einer systemischen Chemotherapie. Die Autoren stellen fest, dass es sich bei der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC um ein experimentelles Verfahren handelt, welches beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom lediglich im Rahmen von kontrollierten Studien zur Anwendung kommen sollte. Auffallend ist jedoch, dass bei der Erstellung der Guideline nur 3 Arbeiten zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC berücksichtigt wurden, darunter lediglich eine einzige Originalarbeit zum peritoneal metastasierten Kolonkarzinom. Die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie von Verwaal et al. sowie die der anderen vergleichenden Studien zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom werden nicht erwähnt, auch nicht der Umstand, dass die Effizienz der systemischen Chemotherapie bei isolierter Peritonealkarzinose nach Kolonkarzinom streng genommen bis dato nicht gesichert ist (die weitaus überwiegende Zahl der im Rahmen von Studien untersuchten Patienten hatte eine Kombination aus viszeraler und peritonealer Metastasierung).

Ähnlich ist die Situation beim Update 2008 der S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“ [39, 40]: Hier wird die Studie von Verwaal et al. zwar zitiert (zuzüglich zu einem Übersichtsartikel von Koppe et al. aus dem Jahr 2006 [41]), die Evidenzlage zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC wird – trotz der vorhandenen randomisierten Phase-III-Daten – jedoch mit Evidenzlevel 4 bewertet, was Fallserien oder Kohorten-/Fall-

Kontroll-Studien minderer Qualität entspricht. Die Autoren kommen zum Schluss, dass Peritonektomie und hypertherme abdominale Perfusion in der Behandlung des peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinoms bei nicht ausreichender Studienlage derzeit nicht empfohlen werden können (Empfehlungsgrad 0, Evidenzstärke 4, starker Konsens).

Das National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE; www.nice.org.uk) in Großbritannien stellt in seiner Richtlinie fest, dass die derzeitige Evidenz zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC in der Behandlung der Peritonealkarzinose eine Verbesserung des Überlebens für ausgewählte Patienten mit kolorektaler Peritonealkarzinose ergeben hat. Die Methode sei jedoch mit einem signifikanten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko behaftet, was gegen den potenziellen Benefit der Methode abgewogen werden muss. Daher sollte die zytoreduktive Chirurgie kombiniert mit HIPEC nur im Rahmen von Studien (bzw. wenn die Voraussetzungen für ein regelmäßiges Audit sowie die Analyse der Ergebnisqualität vorhanden sind) und nach sorgfältiger Patientenaufklärung zur Anwendung kommen. In ähnlicher Weise argumentiert auch das „Comité de l'évolution des pratiques en oncologie“ (CEPO) in seiner Richtlinie, wobei zusätzlich betont wird, dass die Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC lediglich in Zentren mit ausreichender Erfahrung und adäquater Ergebnisqualität erfolgen sollte [42].

Für die anderen, im vorliegenden Übersichtsartikel diskutierten Tumorentitäten liegen entweder keine entsprechenden Therapierichtlinien vor (DMPM, Pseudomyxoma peritonei) oder es wird die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC in der vorhandenen Therapierichtlinie nicht erwähnt (NCCN-Guideline, Version 2.2011 zum Magenkarzinom). Betont werden sollte allerdings, dass einige Krankenversicherungsträger in den USA (z. B. Ameri Health, Blue Cross, Cigna) auf Basis der in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse die Methode beim DMPM bzw. beim Pseudomyxoma peritonei als „medizinisch notwendig“ („medically necessary“) eingestuft haben und die Behandlungskosten zur Gänze übernehmen.

Insgesamt zeigt sich, dass trotz der Fülle an verfügbaren Daten zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC diese teils unvollständig in die aktuellen Therapierichtlinien einbezogen, teils nicht objektiv bewertet wurden. Das Verfahren gilt daher nach wie vor als experimentell, obwohl zahlreiche Studien einen Überlebensvorteil bei Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose aufzeigen konnten, bei denen eine komplette Zytoreduktion möglich ist. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist, dass in der Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC erfahrene chirurgische Onkologen nicht adäquat in die Erstellung der Therapierichtlinien miteinbezogen wurden. Ziel sollte es daher sein, diese bei der Erstellung zukünftiger Richtlinien entsprechend einzubinden. Auch sollten zukünftige Richtlinien nicht in erster Linie versuchen, die Frage zu beantworten, ob nun die systemische Chemotherapie oder die zytoreduktive Chirurgie + HIPEC bessere Verfahren in der Behandlung peritonealer Neoplasmen sind, sondern vielmehr versuchen zu definieren, welche Patientengruppen von einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und zytoreduktiver Chirurgie + HIPEC am besten im Sinne eines multimodalen Behandlungskonzepts profitieren

ren. Denn die Entwicklung der vergangenen Jahre zeigt deutlich, dass systemische Chemotherapie und HIPEC keine kompetitiven Therapien, sondern vielmehr gleichberechtigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts sind.

■ Laufende Studien

Zahlreiche wissenschaftliche Studien beschäftigen sich aktuell mit der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC, wobei die wichtigsten zu den einzelnen Tumorentitäten in weiterer Folge dargestellt sind.

Kolorektalkarzinom

- NCT01540344 (Combined Anticancer Treatment of Advanced Colon Cancer, COMBATAC; Principal Investigator: P. Piso, Universität Regensburg, Deutschland): Bei dieser multizentrischen prospektiven Phase-II-Studie werden Patienten mit Kolorektalkarzinom (KRAS-Wildtyp) und synchroner oder metachroner Peritonealkarzinose multimodal mit prä- und postoperativer systemischer Chemotherapie inklusive Cetuximab behandelt, gefolgt von zytoreduktiver Chirurgie und bidirektionaler HIPEC (5-FU/LV intravenös, Oxaliplatin intraperitoneal). Geplant ist die Inklusion von 60 Patienten, primärer Studienendpunkt ist das progressionsfreie Überleben.
- NCT00769405 (Prodige 7; Principal Investigator: F. Quenet, Centre Val d'Aurelle, Montpellier, Frankreich): Bei dieser randomisierten Multicenter-Studie in Frankreich ist die Inklusion von 264 Patienten mit isolierter kolorektaler Peritonealkarzinose geplant. Alle Patienten werden mit systemischer 5-FU/LV-Chemotherapie (\pm Oxaliplatin, \pm Biologicals) sowie zytoreduktiver Chirurgie behandelt. Die Randomisierung erfolgt in einen experimentellen Arm mit zusätzlicher HIPEC (Oxaliplatin-basiert über 30 Min.) sowie einen Kontrollarm ohne HIPEC. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.
- NCT01226394 (ProphyloCHIP; Principal Investigator: D. Elias, Institut Gustave Roussy, Paris, Frankreich): Im Rahmen dieser multizentrischen randomisierten Phase-III-Studie werden 130 Patienten mit Kolorektalkarzinom und hohem peritonealem Rezidivrisiko (Perforation des Primums, Bestehen von Ovarialkarzinometastasen oder minimaler peritonealer Metastasierung zum Zeitpunkt der Erstoperation) nach Abschluss einer 6-monatigen adjuvanten Chemotherapie entweder in einen Arm mit simplem Follow-up oder in einen experimentellen Arm mit explorativer Laparotomie + *En-principe*-HIPEC randomisiert. Primärer Studienendpunkt ist das 3-Jahres-krankheitsfreie Überleben.
- NCT01167725 (Standardtherapie mit oder ohne zytoreduktive Chirurgie und HIPEC mit Mitomycin C beim kolorektalen Karzinom mit limitierter Peritonealkarzinose; Principal Investigator: A. Stojadinovic, Walter Reed Army Medical Center, USA): Im Rahmen dieser randomisierten Phase-III-Studie sollen 340 Patienten zwischen einem Standardarm mit systemischer Chemotherapie sowie einem experimentellen Arm mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (Mitomycin C) gefolgt von derselben Chemotherapie wie im Standardarm randomisiert werden. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.

- NCT00904267 (Principal Investigator: J. H. Stewart, Wake Forest University, USA): Im Rahmen dieser prospektiv-randomisierten Phase-II-Studie ist der Einschluss von 116 Patienten mit Peritonealkarzinose nach kolorektalem Karzinom oder Appendixkarzinom geplant. Die Patienten werden mittels zytoreduktiver Chirurgie behandelt und anschließend zwischen einem HIPEC-Arm mit Oxaliplatin oder einem HIPEC-Arm mit Mitomycin C randomisiert. Primärer Studienendpunkt ist die HIPEC-assoziierte Toxizität in den beiden Behandlungsarmen.

Magenkarzinom

- NCT01342653 (Principal Investigator: L. Bayon, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Spanien): Im Rahmen dieser multizentrischen Phase-II-Studie sollen 50 Patienten mit peritoneal metastasiertem Magenkarzinom mit 4–6 Zyklen bidirektionaler neoadjuvanter Chemotherapie (5-FU intravenös + Docetaxel/Cisplatin intraperitoneal) behandelt werden, gefolgt von zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC (Mitomycin C, Adriamycin intraperitoneal über 60 Min. + 5-FU/LV intravenös zu Beginn der HIPEC). Patienten mit kompletter Zytoreduktion (CC-0) erhalten danach noch eine adjuvante Chemotherapie mit Docetaxel, Cisplatin und 5-FU. Primärer Studienendpunkt ist das krankheitsfreie Überleben.
- NCT01471132 (Principal Investigator: J. Ji, Peking University Cancer Hospital, Peking, China): Bei dieser Phase-II-Studie sollen 20 Patienten mit Peritonealkarzinose (oder positiver Zytologie) beim Magenkarzinom eine sequenzielle HIPEC mit Oxaliplatin (30 Min.), gefolgt von Paclitaxel (30 Min.) erhalten. Primärer Studienendpunkt ist das Gesamtüberleben.

Aktuelle Studien zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC in Österreich

An der Medizinischen Universität Wien ist eine prospektive Phase-II-Studie zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom geplant. Weitere Studien zum Kolorektal- und/oder Magenkarzinom wären aber wünschenswert, die beispielsweise unter der Schirmherrschaft der ACO-ASSO bzw. der Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) erfolgen könnten. Bis zur Etablierung eigener nationaler Studienprotokolle in Österreich sollte in jedem Fall eine Teilnahme im Rahmen von internationalen Protokollen angestrebt werden.

■ Ergebnisse der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC an der Medizinischen Universität Wien (AKH Wien)

Mit Unterstützung durch das Comprehensive Cancer Center Vienna sowie das ACO-ASSO-PeritonealCancerNetwork wurden im Frühjahr 2011 die zytoreduktive Chirurgie und HIPEC als weitere Therapieoption im interdisziplinären Management von Patienten mit peritonealen Neoplasmen an der Medizinischen Universität Wien (AKH) etabliert. Das Programm wurde unter strikten Rahmenbedingungen begonnen, insbesondere um sich nicht dem möglichen Vorwurf einer unkritischen Anwendung des Verfahrens auszusetzen. Patienten können im Rahmen des wöchentlich stattfindenden interdiszi-

plinären Tumor-Board vorgestellt werden, wobei die Indikation zur zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC streng im interdisziplinären Konsens zwischen medizinischen und chirurgischen Onkologen gestellt wird.

Bis dato wurden 4 Patienten (3 mit Pseudomyxoma peritonei bei zugrunde liegendem Appendixkarzinom, 1 Patient mit Peritonealkarzinose bei zugrunde liegendem Lokalrezidiv eines Rektumkarzinoms) mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC behandelt. Alle Patienten hatten einen PCI < 20 (Median: 15, Verteilungsbreite: 12–19) und bei allen konnte eine komplette Zytoreduktion (CC-0) mittels Multiviszeralresektion und Peritonektomie erreicht werden. Intraoperativ wurde eine HIPEC mit Mitomycin C (60 mg in 6 l Perfusionslösung) bei 41 °C über 60 Min. in geschlossener Technik durchgeführt. Postoperativ erhielten die Patienten eine EPIC mit 5-FU (2000 mg in 2 l NaCl) über 2 Stunden. Die mediane Intensivaufenthaltsdauer betrug 4,5 Tage (1–7 Tage), die mediane Gesamtspitalsaufenthaltsdauer 23,5 Tage (12–30 Tage), die postoperative Mortalität 0 %. Entsprechend der Clavien-Dindo-Klassifikation chirurgischer Komplikationen war der maximale Schweregrad postoperativer Komplikationen wie folgt verteilt: Grad I (1 Patient), Grad II (2 Patienten) sowie Grad IIIa (1 Patient). Bei der Grad-IIIa-Komplikation handelte es sich um eine Port-a-Cath-Infektion, die mittels Entfernung desselben in Lokalanästhesie behoben wurde. Drei der 4 Patienten (75 %) hatten einen protrahierten paralytischen Ileus, eine Patientin (25 %) eine Grad-3-Neutropenie, welche mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) behandelt wurde. Bis dato besteht bei keinem der Patienten bildgebend oder anhand des Tumormarkerprofils ein Rezidivhinweis, naturgemäß ist die Nachbeobachtungszeit von < 12 Monaten jedoch zu kurz, um die langfristigen onkologischen Resultate abzuschätzen.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Durchführung der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC an der Medizinischen Universität Wien (AKH) unter den heutigen Standards sicher möglich ist, wobei die Morbidität gering und mit jener erfahrener internationaler Zentren vergleichbar ist. Letzteres ist sicher auf die besonders strenge Indikationsstellung im Rahmen der interdisziplinären Diskussion im Tumor-Board zurückzuführen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich bei der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC um eine vielversprechende Behandlungsmethode im Management primärer sowie sekundärer peritonealer Neoplasmen handelt, wobei Patienten mit limitierter peritonealer Tumorzellaussaat, bei denen eine komplette Zytoreduktion erreicht werden kann, optimale Kandidaten für das Verfahren sind. In diesem Patientenkollektiv konnte in Studien eine hochsignifikante Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu palliativer systemischer Chemotherapie erzielt werden. Ungeachtet dessen wird die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC jedoch nach wie vor kontroversiell diskutiert und gilt innerhalb aktueller Therapierichtlinien zu peritoneal metastasierten Tumoren weiterhin als experimentelles Verfahren, welches lediglich im Rahmen von klinischen Studien empfohlen wird.

Die Ursachen hierfür sind vielfältig, liegen aber möglicherweise in einem falschen Konkurrenzverständnis zwischen zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC auf der einen Seite sowie systemischer Chemotherapie auf der anderen Seite begründet. Letztlich hat die Entwicklung der vergangenen Jahre aber gezeigt, dass zytoreduktive Chirurgie und HIPEC sowie systemische Chemotherapie keine kompetitiven Therapien, sondern vielmehr gleichberechtigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts peritonealer Neoplasmen sind. Zu definieren, wie diese Bausteine am sinnvollsten zu kombinieren sind und welche Patienten am besten von einer solchen Kombination profitieren, sollte die Aufgabe zukünftiger Therapierichtlinien bzw. der sie in gleichberechtigter Weise erstellenden medizinischen und chirurgischen Onkologen sein.

■ Relevanz für die Praxis

Seit den 1980er-Jahren wird die zytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraoperative Chemoperfusion (HIPEC) in der Behandlung peritonealer Neoplasmen eingesetzt. Am vielversprechendsten ist die Methode bei Patienten mit limitierter peritonealer Tumorausssaat, bei denen eine komplette Entfernung aller tumorbefallenen Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion möglich ist. Trotz einer großteils hochsignifikanten Verbesserung des Überlebens im Vergleich zu alleiniger systemischer Chemotherapie gilt die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit HIPEC im Rahmen aktueller Therapierichtlinien nach wie vor als experimentelles Verfahren und wird außerhalb klinischer Studien nicht empfohlen. Ziel der vorliegenden Übersicht ist aufzuzeigen, dass es sich bei zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC auf der einen Seite sowie systemischer Chemotherapie auf der anderen Seite nicht um kompetitive Therapien, sondern um gleichberechtigte Bausteine im Rahmen eines multimodalen interdisziplinären Therapiekonzepts handelt.

■ Interessenkonflikt

Der Autor verneint einen Interessenkonflikt.

Literatur:

1. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256–60.
2. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, et al. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol* 2009; 100: 335–44.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29–42.
4. Sommariva A, Pilati P, Rossi CR. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: Current treatment and results. *Cancer Treat Rev* 2011; 38: 258–68.
5. Sebek M, Kober F. Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 44–6.
6. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591–603.
7. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6237–42.
8. Sridhar KS, Doria R, Raub WA Jr, et al. New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer* 1992; 70: 2969–79.
9. Etabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, et al. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol* 1999; 70: 6–12.

10. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *J Surg Oncol* 2011; 103: 822–31.
11. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg* 1994; 219: 112–9.
12. 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: 1164–71.
13. Elias D, Gilly F, Quenet F, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 456–62.
14. Yan TD, Black D, Savady R, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 484–92.
15. Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008; 98: 277–82.
16. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2012; 30: 263–7.
17. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358–63.
18. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545–50.
19. 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: 2426–32.
20. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364–7.
21. 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: 3737–43.
22. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681–5.
23. Elias D, Delpero JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 518–21.
24. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004; 90: 403–7.
25. Cao C, Yan TD, Black D, et al. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2152–65.
26. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010; 116: 3756–62.
27. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63–8.
28. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666–73.
29. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74–108.
30. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 587–91.
31. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.
32. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692–8.
33. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370–7.
34. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, et al. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005; 92: 370–5.
35. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1246–52.
36. 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: 1575–81.
37. Kober F, Karik M. Welcher Patient mit einem peritonealen Neoplasma ist für ein multimodales Therapiekonzept mit zytoreduktiver Chirurgie und intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion geeignet? *Interdisz Onkol* 2012; 1: 30–3.
38. Pasqual EM, Bertozzi S, Bacchetti S, et al. Effektive Therapie bei intraperitonealen Neoplasmen mit niedrigem Peritoneal Cancer Index: die Schwierigkeit der Diagnose-sicherung. *Interdisz Onkol* 2012; 1: 26–9.
39. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al. S3 guidelines for colorectal carcinoma: results of an evidence-based consensus conference on February 6/7, 2004 and June 8/9, 2007 (for the topics IV, VI and VII). *Z Gastroenterol* 2010; 48: 65–136.
40. Schmiegel W, Reinacher-Schick A, Arnold D, et al. [Update S3-Guideline „colorectal cancer“ 2008]. *Z Gastroenterol* 2008; 46: 799–840.
41. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243: 212–22.
42. Kavanagh M, Ouellet JF. [Clinical practice guideline on peritoneal carcinomatosis treatment using surgical cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy]. *Bull Cancer* 2006; 93: 867–74.

**Ao. Univ.-Prof. Dr. med.
Thomas Bachleitner-Hofmann**

Geboren 1975. 1993–1998 Medizinstudium an der Universität Wien sowie 1985–1988 Klavierstudium an der Hochschule für Musik und darstellende Kunst in Wien. Facharztausbildung an der Univ.-Klinik für Chirurgie der Medizinischen Universität Wien. 2007 Verleihung der Venia docendi. 2006–2008 Postdoctoral Fellow am Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York, USA).



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](#)