Chirurgische Therapie peritonealer Malignome

Das Peritoneum stellt – ebenso wie die Leber und die Lunge – einen häufigen Metastasierungsort gastrointestinaler und gynäkologischer Primärtumoren dar. Seltenere ist es selbst Ursprung eines malignen Tumors. Aufgrund seiner anatomischen Besonderheiten (große Fläche, kaum Organgrenzen, viszerales Blatt) ist die onkologische Chirurgie am Peritoneum nicht mit der Metastasen Chirurgie an anderen Organen vergleichbar. Zytoreduktive Chirurgie (CRS) und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) galten lange als experimentelles Verfahren. Von Kritikern dieser Therapie wird das weitgehende Fehlen randomisierter Studien bzw. der Vergleich mit veralteten Chemotherapieprotokollen im Kontrollarm und die extreme Patientenselektion beanstandet. Andererseits ist die palliative systemische Chemotherapie am Peritoneum erwiesenermaßen nur schlecht wirksam, wodurch Patienten mit Peritonealkarzinose ein deutlich kürzeres medianes Überleben im Vergleich zu anderen Patienten im Stadium IV aufweisen.

Entscheidend für den langfristigen Therapieerfolg von CRS und HIPEC ist in der Tat eine sorgfältige Patientenselektion. Die besten Daten liegen heute zum kolorektalen Karzinom vor. Der in einer Vielzahl nichtrandomisierter Studien dargestellten Verbesserung des Gesamtüberlebens wurde durch die Aufnahme von CRS und HIPEC in die aktuellen S3-Leitlinien für das kolorektale Karzinom inzwischen Rechnung getragen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass sowohl die Rezidiv- bzw. Überlebensraten als auch die operative Morbidität unmittelbar mit der peritonealen Tumormass last korrelieren. Dies unterstreicht die Bedeutung einer frühzeitigen opera-

tiven Therapie bei geeigneten Patienten. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass die HIPEC auch adjuvant oder prophylaktisch bei Risikopatienten zum Einsatz kommen könnte, um das Entstehen einer Peritonealkarzinose primär zu verhindern; dies wird derzeit in mehreren randomisierten Studien überprüft. Zum Einsatz der perioperativen Chemotherapie gibt es keine qualitativ hochwertigen Daten, sodass hierzu aus unserer Sicht keine allgemeine Empfehlung geäußert werden sollte. Unser eigenes Vorgehen beschreiben wir im Artikel von *Schüle et al.*

» Bei geeigneten Patienten sollte die chirurgische Therapie so früh wie möglich erfolgen

Magenkarzinome gehen besonders häufig synchron oder metachron mit einer Peritonealkarzinose einher. Da diese kaum in der üblichen bildgebenden Diagnostik zu detektieren ist, spielt die diagnostische Laparoskopie eine wichtige Rolle in der präoperativen Umfelddiagnostik. Auch für das Magenkarzinom gibt es Hinweise, dass bei geringer peritonealer Tumormass last, gemessen am Peritoneal Cancer Index (PCI), eine radikale chirurgische Therapie die Prognose verbessern kann, wobei diese in Analogie zu den lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen meist in ein perioperatives systemisches Chemotherapieprotokoll eingebettet wird. Einen Überblick über die aktuelle Datenlage beim peritoneal metastasierten Magenkarzinom gibt die Arbeit von *Brandl et al.*

Beim Ovarialkarzinom stellt das Peritoneum den häufigsten Metastasierungsort und die häufigste Lokalisation von

Tumorrezidiven dar. Hier stellt die maximale chirurgische Zytoreduktion (gefolgt von einer platinhaltigen systemischen Chemotherapie) den therapeutischen Standard dar. Im Gegensatz zum kolorektalen Karzinom und vor allem auch zum Magenkarzinom ist die Entscheidung zur Zytoreduktion („debulking“) weniger von der peritonealen Tumormass last (PCI) als von der technischen Machbarkeit abhängig. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse ist allerdings durch eine sehr heterogene Definition des Begriffs „optimale Zytoreduktion“ eingeschränkt, wobei Tumorresiduen >1 cm in jedem Fall vermieden werden sollten. In den USA wird die adjuvante intraperitoneale Chemotherapie als „early postoperative intraperitoneal chemotherapy“ seit Jahren in vielen Zentren empfohlen, da mehrere Studien eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens nachweisen konnten. Insbesondere die Patientinnen mit peritonealen Tumorrezidiven und platinresistenten Tumoren haben kaum Therapiealternativen und können von einer lokalen Chemotherapie profitieren, wie von *Horvath et al.* dargestellt wird.

Die ausgedehnte Zytoreduktion mit großer Wundfläche, die häufig lange Operationsdauer und die durch das chirurgische Trauma ausgelöste systemische Inflamationsreaktion stellen besondere Anforderungen an die Narkoseführung während des Eingriffs sowie an das frühpostoperative Management auf der Intensivstation. Neben den hohen Flüssigkeitsverlusten und Volumenverschiebungen, für deren Ausgleich von *Bleiler et al.* der differenzierte Einsatz verschiedener Infusionslösungen empfohlen wird, betrifft dies auch die Folgen der Hyperthermie, die Nebenwirkungen

der applizierten Chemotherapie (Nephrotoxizität) und Elektrolytverschiebungen, die beispielsweise durch den Einsatz von Glukose als Trägerlösung für die intraperitoneale Chemotherapie ausgelöst werden können.

Die strenge Patientenselektion führt dazu, dass viele Patienten mit peritonealen Metastasen nicht für eine CRS und HIPEC infrage kommen. Vor allem Motilitätsstörungen des Dünndarms und Aszites können die Lebensqualität dieser Patienten auf ein Minimum reduzieren, sodass dringend Therapiealternativen erforderlich sind. Dies führte zur Entwicklung der „pressurized intraperitoneal aerosolic chemotherapy“ (PIPAC). Dabei wird über einen speziellen Vernebler die flüssige Chemotherapie in ein Aerosol überführt und auf laparoskopischem Wege ohne vorherige Zytoreduktion unter Druck in die Abdominalhöhle appliziert. Erste publizierte Ergebnisse und auch erste eigene Erfahrungen zeigen ein teils beeindruckendes Ansprechen bei geringer Morbidität und geringer Beeinträchtigung der Patienten durch den Eingriff. Auch aufgrund der minimal-invasiven Technik erscheint die PIPAC auf den ersten Blick als das modernere Verfahren und wird teilweise in eine Konkurrenzsituation zur „maximal-invasiven“ HIPEC gebracht. Die genauen Unterschiede von HIPEC und PIPAC hinsichtlich Indikationsstellung und Zielsetzung werden von *Leebmann et al.* beleuchtet.

» PIPAC und HIPEC sollten nicht als konkurrierende, sondern als ergänzende Verfahren angesehen werden

Leider werden unserer Meinung nach weiterhin zu wenige Patienten mit malignen Erkrankungen des Peritoneums einer chirurgischen Therapie – sei sie nun kurativ intendiert oder „nur“ eine effektive Palliativmaßnahme – zugeführt. Mit diesem Themenheft möchten wir Ihnen zum einen den aktuellen Stand der Wissenschaft übermitteln, zum anderen aber auch gerne Ihre Aufmerksamkeit auf diese Erkrankung lenken, für die wir heute durchaus bessere Therapieoptio-

nen als die reine systemische Chemotherapie haben. Wir wünschen Ihnen eine interessante und abwechslungsreiche Lektüre!

U. Settmacher

Prof. Dr. Utz Settmacher

S. Schüle

PD Dr. Silke Schüle

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Settmacher

Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101, 07740 Jena, Deutschland
utz.settmacher@med.uni-jena.de

Interessenkonflikt. U. Settmacher und S. Schüle geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

In eigener Sache

Galenus-von-Pergamon-Preis 2018

Mit dem von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Galenus-von-Pergamon-Preis werden herausragende Arzneimittelinnovationen gewürdigt. Über die Zuerkennung entscheidet eine unabhängige Expertenjury. Nominiert wurde:

Zinplava® (Bezlotoxumab)

Die Clostridium-difficile-Infektion (CDI) wird durch Toxine vermittelt, die das gastrointestinale Epithel schädigen und somit lokale Entzündungsreaktionen und eine starke Flüssigkeitssekretion verursachen. Problematisch ist, dass rund 20% der Patienten nach der Antibiotikatherapie der initialen CDI-Episode ein Rezidiv erleiden. Bei etwa 30% dieser Patienten kommt es mehrfach zur Rekurrenz. Dabei steigen mit zunehmender CDI-Rekurrenz auch die Morbidität und Mortalität.

Mit Bezlotoxumab (Zinplava®) von MSD Sharp & Dohme steht seit April 2018 erstmals eine nicht antibiotische Substanz zur Prävention der Rekurrenz einer CDI bei Erwachsenen mit hohem CDI-Rekurrenzzisiko zur Verfügung. Mit dem Präparat lässt sich die Rekurrenzrate deutlich senken. Bezlotoxumab ist ein humaner, monoklonaler Antikörper, der gegen Toxin B gerichtet ist und dessen Aktivität unterbindet. Toxin B wird beim Auskeimen persistierender oder neu erworbener Clostridium-difficile-Sporen gebildet. Das neue Medikament wirkt, ohne – im Gegensatz zu Antibiotika – die Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms zu beeinträchtigen. Bezlotoxumab wird während einer antibakteriellen Therapie als intravenöse Einmalinfusion (10 mg/kg Körpergewicht) eingesetzt.

Quelle: www.aerztezeitung.de