Medikamentöse Therapie der Peritonealkarzinose

Florian Lordick^a Dirk Forstmeier^a Miriam Ahlborn^b Martina Becker-Schiebe^c
Wolfgang Hoffmann^c Guido Schumacher^d

^a Universitäres Krebszentrum Leipzig, Universitätsklinik Leipzig,

^b Medizinische Klinik 3 (Hämatologie und Onkologie),

^c Klinik für Radioonkologie und Strahlentherapie,

^d Klinik für Chirurgie, Klinikum Braunschweig, Deutschland

Schlüsselwörter

Peritonealkarzinose · Chemotherapie ·
Angiogenese · Catumaxomab

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Behandlung der Peritonealkarzinose ist eine interdisziplinäre medizinische Herausforderung. Betreffend der medikamentösen Therapie fehlt bislang eine Standardisierung. **Methode:** Relevante Artikel zum Thema Peritonealkarzinose aus den Datenbanken der U.S. National Library of Medicine (PubMed) sowie der Kongressregister der American Society of Clinical Oncology und der European Society of Medical Oncology wurden durchsucht. Die Bedeutung der Berichte für die klinische Praxis wurde zwischen den Autoren diskutiert und interdisziplinär abgestimmt. Es wurden praxisnahe Folgerungen und Empfehlungen abgeleitet. **Ergebnisse:** PubMed weist eine ansteigende Zahl an Publikationen zum Thema Peritonealkarzinose auf. In 2012 wurden 563 Arbeiten unter dem Stichwort abgelegt. Die medikamentöse Therapie der Peritonealkarzinose ist ein Teil der multimodalen Behandlung, zu der die lokalen chirurgischen und physikalischen Therapiemaßnahmen zählen. Die Auswahl der Chemotherapeutika richtet sich nach der entsprechenden malignen Grunderkrankung. Aktuelle zielgerichtete Ansätze wie die anti-angiogene Therapie und die gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (EpCAM) gerichtete Immuntherapie ergänzen neuerdings das Behandlungsspektrum bei Peritonealkarzinose und malignem Aszites. **Schlussfolgerungen:** Die medikamentöse Behandlung der Peritonealkarzinose bleibt eine medizinische Herausforderung. Die zunehmende Zahl an Publikationen und Studien auf dem Gebiet lässt aber mittlerweile mehr evidenzbasierte Entscheidungen zu. Die interdisziplinäre Abstimmung eines individuellen Behandlungskonzepts bleibt bis auf Weiteres der Goldstandard auch für die medikamentöse Therapie der Peritonealkarzinose.

Keywords

Peritoneal carcinomatosis · Chemotherapy ·
Angiogenesis · Catumaxomab

Summary

Medical Treatment of Peritoneal Carcinomatosis

Background: Treatment of peritoneal carcinomatosis is a medical challenge. No clear standards exist regarding the medical treatment and the choice of drugs. **Method:** Relevant publications regarding the aspect of peritoneal carcinomatosis were searched for in the databases of the U.S. National Library of Medicine (PubMed) as well as in the congress databases of the American Society of Clinical Oncology and the European Society of Medical Oncology. The impact of publications on clinical practice was discussed among the authors. Practice-oriented conclusions were drawn and recommendations were delineated. **Results:** PubMed identified an increasing number of publications. In 2012, 563 publications were listed under the search term ‘peritoneal carcinomatosis’. The medical treatment of peritoneal carcinomatosis is part of the multimodal treatment of peritoneal carcinomatosis and thereby supplements local surgical and physical treatment modalities. The choice of chemotherapy regimens depends on the underlying malignant disease. Current targeted therapies such as anti-angiogenic drugs or immunotherapy against epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) expand the treatment options for peritoneal carcinomatosis and malignant ascites. **Conclusion:** The medical treatment of peritoneal carcinomatosis remains a challenge. However, the increasing number of publications and studies in this field allows for more evidence-based recommendations. The interdisciplinary coordination of an individual treatment concept for every patient remains the gold standard regarding the treatment of peritoneal carcinomatosis.

Einleitung

Das Auftreten einer Peritonealkarzinose zeigt in aller Regel eine gravierende Verschlechterung der Prognose einer Tumorerkrankung an. Im Falle einer lokalisierten Krebserkrankung bedeutet die Peritonealkarzinose meistens das Ende von kurativen Therapieoptionen. Bei Vorliegen einer bereits metastasierten Erkrankung ist die Peritonealkarzinose als ungünstiger Prognosefaktor beschrieben und verursacht häufig schwerwiegende Symptome wie abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Gewichtsverlust. Sie führt zu Komplikationen wie postrenalem Nierenversagen bei Ureterkompression oder Ileus infolge von intestinaler Obstruktion.

Die Peritonealkarzinose ist in der medizinischen Onkologie eine der großen und nicht zufriedenstellend gelösten therapeutischen Herausforderungen. Patienten mit Peritonealkarzinose benötigen oftmals eine vielfältige palliativmedizinische Unterstützung. Die medikamentöse Therapie der Peritonealkarzinose spielt eine wesentliche Rolle sowohl im interdisziplinären chirurgischen Therapieansatz mit dem Ziel der langfristigen Tumorkontrolle als auch bei fortgeschrittener Erkrankung zur Verbesserung der Symptomkontrolle und Verlängerung der Überlebenszeit.

Indikationen zur medikamentösen Therapie

Es bestehen gewisse Unschärfen in der Festlegung, wann eine medikamentöse Therapie als alleinige palliative Maßnahme eingesetzt wird und wann sie in neoadjuvanter oder adjuvanter Indikation im Kontext mit einer Peritonektomie und mit physikalischen intraperitonealen Maßnahmen zur Anwendung kommt. Diese Abgrenzungsprobleme resultieren aus der oftmals unsicheren Prognoseeinschätzung von Patienten mit Peritonealkarzinose, aber vor allem aus dem Mangel an prospektiven Studiendaten.

Mehrere Staging-Systeme beschreiben die topographische Ausdehnung der Peritonealkarzinose und erfassen gleichzeitig die Prognose. Die Prognose korreliert mit der intraperitonealen Tumormasse und -ausdehnung. Das vierstufige «Lyon Staging-System» der Peritonealkarzinose nach Gilly [1] erwies sich in der EVOCAPE-1-Studie bei Patienten mit Peritonealkarzinose nichtgynäkologischen Ursprungs als wesentlicher Prognosefaktor [2]. Besonders häufig wird der Peritonealkarzinose-Index (Peritoneal Carcinomatosis Index; PCI-Score) nach Sugarbaker verwendet [3], der ebenfalls prognostisch

aussagekräftig ist (Tab. 1–3). Er fasst die Tumorverteilung und -größe einerseits durch eine detaillierte Lokalisationsbeschreibung und andererseits durch eine Definition der Tumorgöße zusammen. Der PCI-Score hat die größte Verbreitung bei der Klassifikation der Peritonealkarzinose bei Appendix- und Kolonkarzinomen, Sarkomen sowie Mesotheliomen gefunden. Zur Lokalisationsbeschreibung werden 13 Gebiete im Abdomen und Becken definiert. Neun Regionen ergeben sich aus einem Raster, der durch die Kreuzungslinien zweier sagittaler und zweier horizontaler Linien, die auf das Abdomen projiziert werden, bestimmt ist (Abb. 1). Dabei ergeben sich die beiden Querlinien einerseits aus einer Geraden, die durch die beiden untersten Rippenbogen gelegt wird, andererseits aus der Verbindungslinie beider Spina iliace anteriores superiores. Die sagittalen Linien entsprechen beidseits jeweils den Medioklavikularlinien. Durch diesen Raster werden neun ähnlich große Gebiete exakt definiert. Die zentrale Region erhält die Nummer 0, während die anderen Gebiete im Uhrzeigersinn, beginnend im oberen rechten Sektor, durchnummeriert werden. Der Dünndarm wird in vier weitere Regionen unterteilt. Die Tumorgöße in jedem der angegebenen Gebiete wird bei unterschiedlichen Bezeichnungen für die gleichen pathologischen Befunde durch den «Lesion Size»-Score erfasst und nach kompletter Adhäsiolyse bestimmt (Abb. 1). Der PCI berechnet sich aus der Summe der

Tab. 1. PCI nach Sugarbaker [3] gemäß dem Raster, der durch die Kreuzungslinien zweier sagittaler und zweier horizontaler Linien, die auf das Abdomen projiziert werden, entsteht und somit neun Regionen ergibt (siehe auch Abb. 1)

Nummerierung	Lokalisation
0	zentral
1	rechts oben
2	Epigastrium
3	links oben
4	linke Flanke
5	links unten
6	Becken
7	rechts unten
8	rechte Flanke

Tab. 2. PCI-Unterteilung des Dünndarms in vier weitere Regionen (nach Sugarbaker [3])

Nummerierung	Anatomisch	Lokalisation
9	oberes Jejunum	linker Oberbauch
10	unteres Jejunum	linker Unterbauch
11	oberes Ileum	rechter Oberbauch
12	unteres Ileum	rechter Unterbauch

Tab. 3. Definition der Tumorgöße gemäß des PCI nach Sugarbaker [3]

Knotendurchmesser	Bezeichnung	Größenklassifikation
Kein Tumor	keine sichtbaren Veränderungen	0
<0,5 cm	gering	1
>0,5 bis <5 cm	mäßig	2
>5 cm oder konfluierend	ausgedehnt	3

Abb. 1. Einteilung des Abdomens anhand des PCI-Score nach Sugarbaker [3].

in den jeweiligen Regionen vorhandenen Tumorknotengrößen mit einer Summe zwischen 0 und 39. Ein PCI > 20 gilt heute als Kontraindikation gegen die Durchführung einer Peritonektomie.

Für die Klassifikation und Prognosebeurteilung gynäkologischer Karzinome hat sich vor allem die Einteilung nach der International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) bewährt [4].

Generell lässt sich sagen, dass über alle Peritonealkarzinose-Stadien hinweg multimodale Therapieansätze überlebenswert sind. Die Evidenzstärke ist, von wenigen Ausnahmen abgesehen, schlecht. Der Stellenwert der medikamentösen Therapie ist umso stärker, je weiter fortgeschritten die Peritonealkarzinose sich darstellt. Bewährt hat sich die kombinierte chirurgische und medikamentöse Vorgehensweise vor allem zur Behandlung des Ovarialkarzinoms [5] und des peritoneal metastasierten Kolonkarzinoms [6]. Beim Ovarialkarzinom ist die adjuvante systemische Behandlung nach optimalem Debulking Standard. Der Stellenwert für die intraperitoneale Chemotherapie ist ebenfalls belegt [7]; das Verfahren hat sich entgegen der Evidenz in deutschen Frauenkliniken jedoch bislang nicht durchgesetzt. Beim chirurgisch behandelten peritoneal metastasierten Kolonkarzinom erwies sich die adjuvante systemische Chemotherapie in der multivariaten Auswertung größerer Fallserien als günstiger Prognosefaktor [8]. Beim Magenkarzinom ist die chirurgische Therapie der Peritonealkarzinose weit weniger etabliert, wenngleich einige Studienberichte Anlass zur Hoffnung geben [9, 10]. Ob diese Hoffnung berechtigt ist, lässt sich derzeit nicht abschließend bewerten [11]. Beim Pankreaskarzinom hingegen gibt es derzeit keine Hinweise, dass eine Peritonektomie die Prognose verbessern könnte. Diese Situation ist eine alleinige Domäne der Systemtherapie und der ergänzenden palliativen Maßnahmen. Umgekehrt gibt es beim Pseudomyxoma peritonei einen unstrittigen Stellenwert für die chirurgische Therapie; die systemische Chemotherapie hat dort bislang

keine nachgewiesene Effizienz bzw. erwies sich sogar als unabhängiger negativer Prognosefaktor [12].

Das Auftreten von malignem Aszites bei epithelialen Tumoren ist ein sehr schlechtes Prognosemerkmal. Am häufigsten tritt maligner Aszites bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und bei Ovarialkarzinomen auf, gefolgt vom fortgeschrittenen Mammakarzinom. Die mediane Überlebensdauer bei Patienten mit gastrointestinalen Tumoren und malignem Aszites wurde mit 3 Monaten angegeben, bei Mammakarzinom mit 7 Monaten. Lediglich Patientinnen mit Aszites bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom haben häufiger ein längeres Überleben [13]. Bei malignem Aszites bestehen in der Regel keine chirurgischen Behandlungsoptionen. Die Erkrankungs- und Symptomkontrolle ist hier eine Domäne der systemischen medikamentösen Chemotherapie oder der intraperitonealen Immuntherapie.

Systemische Chemotherapie

Das Peritoneum wird anatomisch von Blutgefäßen kapillarisiert. Dies gilt besonders dann, wenn Tumorauflagerungen über die Freisetzung pro-angiogener Transmitterstoffe die Gefäßproliferation aktivieren [14, 15]. Somit kann eine systemisch applizierte Chemotherapie eine peritoneale Karzinomatose erreichen und dort wirksam werden. Auch wenn die Peritonealkarzinose ein ungünstiger Prognosefaktor ist, entspricht es der klinischen Erfahrung, dass die systemische Chemotherapie die Ausbreitung einer Peritonealkarzinose zurückdrängen oder die Progression der Erkrankung verzögern kann. Die Beobachtung der Behandlungseffekte ist bei einer Peritonealkarzinose besonders schwierig, da peritoneale Tumorauflagerungen radiologisch oft nicht abgebildet werden können und somit Größenänderungen im Verlauf häufig nicht messbar sind. Mehr als bei anderen metastatischen Lokalisationen ist man daher auf klinische Angaben wie Änderungen des Allgemeinbefindens, des Schmerzmittelbedarfs sowie der Stuhlpassage oder auf den Gewichtsverlauf angewiesen. Hilfreich kann in vielen Fällen auch die Messung von Tumormarkern sein. CA 125 ist sensitiv, um den Erkrankungsverlauf beim Ovarialkarzinom zu beschreiben [16, 17]. Bei anderen Tumorerkrankungen mit peritonealer Ausbreitung bieten sich ergänzend auch weitere spezifische Marker an, wie unter anderem CA 15-3 beim Mammakarzinom, CEA und CA 19-9 beim Kolon- oder Pankreaskarzinom und CA 72-4 beim Magenkarzinom.

Die Auswahl der Medikamente und Schemata richtet sich nach der Grunderkrankung und nach dem Zulassungsstatus der jeweiligen Substanzen. Tabelle 4 gibt eine Übersicht über empfehlenswerte Behandlungsschemata sowie über realistisch erreichbare mediane Überlebenszeiten gemäß der Literatur. Bei dieser Angabe sollte nie vergessen werden, dass der angegebene Median natürlich keine individuelle Prognoseabschätzung erlaubt, sondern ein Richtwert aus Gruppen im

Tab. 4. Empfehlenswerte Erstlinien-Systemtherapie bei Peritonealkarzinose (vereinfachte Auswahl) und realistisch erreichbare mediane Überlebenszeiten mit Chemotherapie gemäß der Literatur

Indikation	Systemtherapie	Literatur	Medianes Überleben, Monate
<i>Ovarialkarzinom</i>			36
Primärtherapie	Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab	[18, 19]	
<i>Mammakarzinom</i>			25
HER2-negativ	Paclitaxel + Bevacizumab	[20]	
HER2-positiv	Paclitaxel + Trastuzumab	[21]	
<i>Kolonkarzinom</i>			20
Chemotherapie-Basis	5-FU + Leucovorin + Oxaliplatin (alternativ: Irinotecan), gegebenenfalls kombiniert mit:	[22, 23]	
KRAS-Wildtyp	Cetuximab Panitumumab	[24] [25]	
KRAS mutiert	Bevacizumab	[26, 27]	
<i>Magenkarzinom</i>			10
HER2-negativ	Platinanalogon + 5-FU (+ Docetaxel oder Epirubicin)	[28]	
HER2-positiv	Cisplatin + 5-FU (oder Capecitabin) + Trastuzumab	[29]	
<i>Pankreaskarzinom</i>			6
Regelindikation	Gemcitabin (gegebenenfalls + Erlotinib)	[30, 31]	
Allgemeinzustand gut, keine Cholestase	5-FU + Leucovorin + Irinotecan + Oxaliplatin	[32]	

Rahmen von Studien zu beobachteten Patienten ist. Im individuellen Fall kann die Überlebenszeit leider erheblich kürzer sein, kann aber mit gleicher Wahrscheinlichkeit den Median auch übertreffen. In einer jüngst publizierten gepoolten Analyse von Studien zum metastasierten Kolonkarzinom erwies sich die Peritonealkarzinose bei metastasiertem Kolonkarzinom als signifikant ungünstiger Prognosefaktor. Eine systemische Behandlung auf der Basis von Oxaliplatin plus 5-Fluorouracil (5-FU)/Folinsäure erwies sich als signifikant besser wirksam als Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure [23].

Anti-angiogene Therapie der Peritonealkarzinose

Die Entstehung und Ausbreitung einer Peritonealkarzinose wird durch die Ausschüttung pro-angiogener Transmitter aus Tumorzellen, unter anderem den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (vascular endothelial growth factors, VEGF), gefördert [14, 15]. Anti-angiogen wirksame Medikamente zur Behandlung von Peritonealkarzinose werden deshalb klinisch untersucht [33]. Erste Studien zu Bevacizumab, einem gegen VEGF-A gerichteten monoklonalen Antikörper, bei stark vorbehandelten Patientinnen mit Ovarialkarzinom zeigten eine antitumorale Aktivität. Es wurde gleichzeitig aber auch über häufige intestinale Perforationen berichtet [34]. Spätere Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patientinnen bestätigten die Effizienz von Bevacizumab ohne die Häufung intestinaler Perforationen im Vergleich zur Bevacizumab-Therapie bei anderen Tumorentitäten.

Die systemische Behandlung des regelhaft mit peritonealer Ausbreitung assoziierten Ovarialkarzinoms mittels Bevacizumab in Kombination mit Chemotherapie wurde mittlerweile zum Standard erklärt [19, 35]. Auch andere Tumorerkrankungen, insbesondere das Kolonkarzinom, Mammakarzinom und Magenkarzinom, die gehäuft mit peritonealer Ausbreitung assoziiert sind, können wirksam mit anti-angiogenen Substanzen wie Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab behandelt werden [20, 26, 27, 36, 37].

Auch in der Behandlung des malignen Aszites werden anti-angiogene Substanzen als wirksam eingeschätzt. Erst kürzlich wurden Ergebnisse einer randomisierten Phase-II-Studie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom publiziert, bei der sich intravenös verabreichtes Aflibercept als aktives Medikament zur Behandlung von malignem Aszites erwiesen hatte [38]. Aflibercept ist ein Fusionsprotein bestehend aus Anteilen von VEGF-Rezeptoren, das die pro-angiogenen Faktoren VEGF-A, VEGF-B und plazentarer Wachstumsfaktor (placental growth factor, PlGF) bindet. Auch mit der intraperitonealen Gabe von Bevacizumab zur Behandlung von malignem Aszites wurden erste kasuistisch positive Erfahrungen gesammelt [39, 40]. Die Studie AIO-SUP-0108 der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft untersucht jetzt prospektiv die intraperitoneale Gabe von Bevacizumab zur Behandlung von malignem Aszites (www.aio-portal.de/index.php/studien-255.html).

Intraperitoneale Immuntherapie

Zur Behandlung von Patienten mit malignem Aszites wurde ein immuntherapeutischer Ansatz entwickelt, der zur klinischen Zulassung des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab im Jahr 2009 führte [41]. Catumaxomab wurde wegen seiner Wirksamkeit bei malignem Aszites mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis 2010 ausgezeichnet und kann bei Patienten mit fortgeschrittener Peritonealkarzinose und therapierefraktärem Aszites eingesetzt werden.

Die intraperitoneale Catumaxomab-Therapie wirkt zielgerichtet gegen peritoneal disseminierte Tumorzellen (Abb. 2). Catumaxomab besitzt in den variablen Anteilen des Antikörpers Bindungsstellen gegen das T-Lymphozyten-Membran-Protein CD3 und gegen das epitheliale Zelladhäsionsmolekül (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM), das in über 90% aller epithelialen Karzinome exprimiert wird. Über seinen intakten Fc-Teil können außerdem Fcγ-Rezeptor-Typ-I- und -III-positive akzessorische Zellen des Immunsystems wie dendritische Zellen, Makrophagen, Granulozyten und natürliche Killerzellen gebunden und aktiviert werden [42]. Die Vorstellung sieht dahingehend aus, dass durch die Bildung eines »Drei-Zell-Komplexes« eine Interaktion zwischen T-Lymphozyten und akzessorischen Zellen gefördert wird, wodurch es zu einer effektiven Aktivierung der gebundenen T-Lymphozyten kommt [43]. Dies führt zu einer effektiven Zerstörung der Tumorzellen, wobei freigesetzte Zytokine die Induktion von Tumorzell-Lyse und -Apoptose bewirkt. Nach anschließender Phagozytose durch akzessorische Zellen (Makrophagen und Dendriten) wird über die Prozessierung von Tumorantigenen und anschließender Präsentation eine polyclonale humorale und zelluläre Immunreaktion induziert.

Da die physiologischen Zellen des Peritoneums mesenchymalen Ursprungs sind und damit das EpCAM-Antigen nicht exprimieren, können Tumorzellen in der Peritonealhöhle über ihre EpCAM-Expression im Kompartiment der Peritonealhöhle spezifisch erkannt und therapeutisch adressiert werden. Dadurch wird eine zielgerichtete Therapie gegen Tumorzellen im Sinne einer »Targeted Therapy« erreicht.

Die klinische Anwendung von Catumaxomab kann über sonographisch gesteuerte bzw. interventionell eingebrachte Peritonealkatheter oder über intraperitoneale Portsysteme erfolgen. Über diese kann Aszites auch effektiv drainiert werden. Die gesamte Therapie erfolgt innerhalb von 10–14 Tagen durch insgesamt vier intraperitoneale Applikationen mit einer Dauer von jeweils 6 h. Aktuelle Studien zeigen, dass Catumaxomab auch über 3 h problemlos appliziert werden kann. Das Nebenwirkungsprofil der Therapie ist bestimmt von immunologischen Phänomenen wie Fieber, Schüttelfrost und Hypotonie sowie peritonealen Reizerscheinungen (abdominelle Schmerzen, Übelkeit). Die Nebenwirkungen sind zum Teil zwar erheblich, aber passager, und durch eine Prämedikation mit Antiphlogistika und Schmerzmitteln in der Regel gut zu kontrollieren. Eine intensivmedizinische Überwachung ist nicht notwendig.

Abb. 2. Wirkmechanismus des bispezifisch-trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab. Der Antikörper bindet mit seinen variablen Anteilen das epitheliale tumorspezifische Antigen EpCAM sowie das T-Lymphozyten-spezifische Antigen CD3. Über Fcγ-Rezeptoren werden zusätzlich akzessorische Zellen des Immunsystems aktiviert. Dadurch kommt es zur Aktivierung einer komplexen Immunreaktion gegen die Antikörper-gebundenen Tumorzellen.

In mehreren Phase-I/II-Studien konnte gezeigt werden, dass die intraperitoneale Catumaxomab-Therapie zu einer effektiven Zerstörung von Tumorzellen in vivo führt und gleichzeitig die erneute Ansammlung von malignem Aszites effektiv verhindern kann [44]. Daran anschließend wurde der therapeutische Effekt in einer randomisierten und kontrollierten Phase-II/III-Studie bestätigt. Patienten mit Aszites infolge von epithelialen Tumoren wurden 2:1 in einen Arm randomisiert, der intraperitoneal mit Catumaxomab behandelt wurde, und mit einem Arm verglichen, in dem eine alleinige Parazentese durchgeführt wurde. Bei allen Patienten zeigte sich – unabhängig von der malignen Grunderkrankung – eine signifikante Verlängerung des primären Endpunkts »punktionsfreies Überleben« von 52 Tagen (Ovarkarzinom) bzw. 37 Tagen (Nicht-Ovarkarzinom) im Vergleich zur alleinigen Parazentese mit 11 bzw. 14 Tagen. In der Subgruppe der Patienten mit Magenkarzinom konnte darüber hinaus eine Überlebensverlängerung beobachtet werden [45]. Die Behandlung kann innerhalb von 2 Wochen durchgeführt werden und stellt damit eine neuartige und effektive Behandlungsoption dar, die sich modular mit der systemischen Chemotherapie kombinieren lässt. Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch malignen Aszites kann mit der intraperitonealen Gabe von Catumaxomab günstig beeinflusst werden [46].

Die praktische Vorgehensweise bei der Catumaxomab-Therapie ist wie folgt:

- Zugang intraperitoneal über Punktion am »linken« McBurney-Punkt unter sonographischer Kontrolle.
- Legen eines intraperitonealen Katheters; Spezialsysteme sind verfügbar.
- Der Aszites wird möglichst vollständig abgelassen.
- Infusion von Catumaxomab über 3–6 h mittels Infusionspumpensystem. Dosierung: 10 µg an Tag 0, 20 µg an Tag 3, 50 µg an Tag 7, 150 µg an Tag 10.

- «Roll-Empfehlung» alle 15 min (Seite rechts – Rücken – Seite links) während der ersten Stunde zur besseren Verteilung von Catumaxomab.
- Insgesamt vier Infusionen.
- Intervall von mindestens 2 Tagen zwischen den Infusionen.
- Prämedikation zur Abschwächung Zytokin-Release-verursachter Symptome (Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Hypotonie) mit 1000 mg Paracetamol 30 min vor jeder Infusion.
- Steroide nur nach Bedarf!

Auch bei Patienten mit Peritonealkarzinose ohne malignen Aszites wird Catumaxomab untersucht. Aus einem Vergleich mit alleiniger systemischer Chemotherapie ergaben sich Hinweise auf eine Verlängerung des Überlebens [47]. Besondere Chancen werden Catumaxomab in der perioperativen Therapie von Magenkarzinomen eingeräumt [48]. Aktuell wird Catumaxomab in einer randomisierten Studie der AIO (AIO-STO-0110) zur Behandlung der limitierten Peritonealkarzinose bei neu diagnostiziertem Magenkarzinom untersucht (www.aio-portal.de/index.php/studien-183.html).

Fazit für die Praxis

Die effektive Behandlung der Peritonealkarzinose erfordert eine interdisziplinäre Abstimmung der möglichen Therapiealternativen. Grundsätzlich erweist sich eine Peritonealkarzinose von epithelialen Tumoren als sensitiv gegenüber einer systemischen Chemotherapie. Anti-angiogene Therapien und die intraperitoneale Immuntherapie mit dem anti-EpCAM/anti-CD3-Antikörper Catumaxomab erwiesen sich als wirksam zur Behandlung von Peritonealkarzinose mit oder ohne malignen Aszites. Die Kombination dieser Verfahren mit chirurgischen Maßnahmen ist zum Teil noch mit wenig Evidenz belegt und erfordert von daher die Expertise von Zentren, die viele Patientinnen und Patienten mit Peritonealkarzinose betreuen und Schwerpunkte in deren interdisziplinärer Betreuung setzen.

Disclosure Statement

Die Autoren erklären keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, Glehen O: Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:597–601.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieu J, Fontaumar E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN: Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358–363.
- Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359–374.
- Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S: FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209–262.
- Goff BA: Advanced ovarian cancer: what should be the standard of care? *J Gynecol Oncol* 2013;24:83–91.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H: 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.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynecologic Oncology Group: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34–43.
- Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubé P, Glehen O: Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63–68.
- Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y: Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575–1581.
- Glehen O, Gilly FN, Cotte E: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer: the end of skepticism? *Ann Surg Oncol* 2011;18:1524–1526.
- Lordick F: To resect or not resect in metastatic gastric cancer: that is the question! *Gastric Cancer* 2012;15:229–231.
- Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al: Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449–2456.
- Ayantunde AA, Parsons SL: Pattern and prognostic factors in patients with malignant ascites: a retrospective study. *Ann Oncol* 2007;18:945–949.
- Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH: Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:143–162.
- Yagi Y, Fushida S, Harada S, Tsukada T, Kinoshita J, Oyama K, Fujita H, Ninomiya I, Fujimura T, Kayahara M, Kinuya S, Yashiro M, Hirakawa K, Ohta T: Biodistribution of humanized anti-VEGF monoclonal antibody/bevacizumab on peritoneal metastatic models with subcutaneous xenograft of gastric cancer in mice. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;66:745–753.
- Niloff JM: The role of the CA 125 assay in the management of ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 1988;2:67–76.
- Rockall A, Munari A, Avril N: New ways of assessing ovarian cancer response: metabolic imaging and beyond. *Cancer Imaging* 2012;12:310–314.
- Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al; ICON7 Investigators: A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484–2496.
- Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, Liang SX; Gynecologic Oncology Group: Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473–2483.
- Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, Shenker T, Cella D, Davidson NE: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:2666–2676.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
- Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–237.
- Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ: 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;30:263–267.

- 24 Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009;360:1408–1417.
- 25 Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassam J, Rivera F, Kocáková I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Šmakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Wolf M, Gansert J: Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697–4705.
- 26 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbiński R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–4786.
- 27 Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Siržén F, Cassidy J: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013–2019.
- 28 Lordick F, Grenacher L, Röcken C, Ebert M, Moehler M, Schumacher G: Diagnosis and treatment of gastric cancer. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:1671–1682.
- 29 Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–697.
- 30 Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, Cripps MC, Portenoy RK, Storniolo AM, Tarassoff P, Nelson R, Dorr FA, Stephens CD, Von Hoff DD: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403–2413.
- 31 Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960–1966.
- 32 Conro T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Benouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817–1825.
- 33 Bamias A, Pignata S, Pujade-Lauraine E: Angiogenesis: a promising therapeutic target for ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:314–326.
- 34 Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, Douglas J, Burger RA, Armstrong D, Wenham R, McGuire W: Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5180–5186.
- 35 Garcia A, Singh H: Bevacizumab and ovarian cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:133–141.
- 36 Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko V, Ferry D, McKendrick J, Polikoff J, Tellier A, Castan R, Allegra C: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499–3506.
- 37 Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, et al: REGARD: Ramucirumab potential new second-line treatment option for metastatic gastric or GEJ adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2012;30(suppl 34):abstr LBA5.
- 38 Gotlieb WH, Amant F, Advani S, Goswami C, Hirte H, Provencher D, Somani N, Yamada SD, Tamby JF, Vergote I: Intravenous aflibercept for treatment of recurrent symptomatic malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Oncol* 2012;13:154–162.
- 39 Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, Jordan K, Bokemeyer C, Atanackovic D: Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: a potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites? *Oncologist* 2009;14:1242–1251.
- 40 Bellati F, Napolitano C, Ruscito I, Pastore M, Pernice M, Antonilli M, Nuti M, Benedetti Panici P: Complete remission of ovarian cancer induced intractable malignant ascites with intraperitoneal bevacizumab. *Immunological observations and a literature review. Invest New Drugs* 2010;28:887–894.
- 41 Seimetz D, Lindhofer H, Bokemeyer C: Development and approval of the trifunctional antibody catumaxomab (anti-EpCAM × anti-CD3) as a targeted cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev* 2010;36:458–467.
- 42 Zeidler R, Mysliwicz J, Csánady M, Walz A, Ziegler I, Schmitt B, Wollenberg B, Lindhofer H: The Fc-region of a new class of intact bispecific antibody mediates activation of accessory cells and NK cells and induces direct phagocytosis of tumour cells. *Br J Cancer* 2000;83:261–266.
- 43 Zeidler R, Reisbach G, Wollenberg B, Lang S, Chaubal S, Schmitt B, Lindhofer H: Simultaneous activation of T cells and accessory cells by a new class of intact bispecific antibody results in efficient tumor cell killing. *J Immunol* 1999;163:1246–1252.
- 44 Burges A, Wimberger P, Kümper C, Gorbounova V, Sommer H, Schmalfeldt B, Pfisterer J, Lichinitser M, Makhson A, Moiseyenko V, Lahr A, Schulze E, Jäger M, Ströhlein MA, Heiss MM, Gottwald T, Lindhofer H, Kimmig R: Effective relief of malignant ascites in patients with advanced ovarian cancer by a trifunctional anti-EpCAM × anti-CD3 antibody: a phase I/II study. *Clin Cancer Res* 2007;13:3899–3905.
- 45 Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, Kutarska E, Kolesnik OO, Ivanchenko VV, Dudnichenko AS, Aleknaviciene B, Razbadauskas A, Gore M, Ganea-Motan E, Ciuleanu T, Wimberger P, Schmitt A, Schmalfeldt B, Burges A, Bokemeyer C, Lindhofer H, Lahr A, Parsons SL: The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010;127:2209–2221.
- 46 Wimberger P, Gilet H, Gonschior AK, Heiss MM, Moehler M, Oskay-Oezcelik G, Al-Batran SE, Schmalfeldt B, Schmitt A, Schulze E, Parsons SL: Deterioration in quality of life (QoL) in patients with malignant ascites: results from a phase II/III study comparing paracentesis plus catumaxomab with paracentesis alone. *Ann Oncol* 2012;23:1979–1985.
- 47 Ströhlein MA, Lordick F, Rüttinger D, Grütznier KU, Schemanski OC, Jäger M, Lindhofer H, Hennig M, Jauch KW, Peschel C, Heiss MM: Immunotherapy of peritoneal carcinomatosis with the antibody catumaxomab in colon, gastric, or pancreatic cancer: an open-label, multicenter, phase I/II trial. *Onkologie* 2011;34:101–108.
- 48 Lordick F, Ott K, Weitz J, Jäger D: The evolving role of catumaxomab in gastric cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:1407–1415.