Interdisziplinäre Therapie der Peritonealkarzinose

Gesprächsleiter: Pompiliu Piso (Regensburg)

Teilnehmer: Dirk Arnold (Freiburg i.Br.) Jan Braess (Regensburg)
Gabriel Glockzin (Regensburg) Florian Lordick (Leipzig)

Frage 1: Wie würden Sie die besten Kandidaten für eine zytoreduktive Chirurgie (CRS; Peritonektomie) und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) beschreiben?

Arnold: Das sollte in jedem Fall ein Patient sein, der einen deutlichen Nutzen von dieser intensiven Lokalthherapie haben dürfte, ohne durch die höhere akute Belastung oder Toxizität gefährdet zu sein. Unter dem Strich ist es wichtig, dass er, über die gesamte Dauer gesehen, hoch wahrscheinlich einen Nutzen hinsichtlich Prognose und Lebensqualität hat.

Konkret bedeutet das, dass es zumindest im Regelfall eine auf das Peritoneum beschränkte Lokalisation sein sollte, mit einem günstigen Peritonealkarzinose-Index (Peritoneal Cancer Index, PCI) sowie ohne relevante Komorbidität und Risiko für Komplikationen.

Ich persönlich finde, dass gerade auch eine bereits stattgehabte Systemtherapie eine interessante Vorbedingung sein kann: Da es sich doch zumindest bei den meisten Patienten um eine generalisierte Erkrankung handelt, kann man aus dem kurzfristigen Verlauf lernen, ob es bei der lokalen Manifestation bleibt, ob die Systemtherapie auf eine generelle «Chemosensibilität» hinweist und ob die Entwicklung von anderen, extraperitonealen Manifestationen für diesen Moment zumindest ausgeschlossen werden kann – in prognostischer Hinsicht wichtige Informationen.

Braess: Nach dem aktuellen Stand des Wissens handelt es sich bei der CRS + HIPEC um eine lokoregionale Intensivierung der Therapie. Daher eignen sich in allererster Hinsicht diejenigen Patienten zu einem solchen Verfahren, bei denen eine im Wesentlichen auf das Peritoneum begrenzte Erkrankung vorliegt. Prospektiv randomisierte Daten mit dem Nachweis eines Überlebensvorteils gegenüber einer rein systemischen Therapie liegen hierbei für das kolorektale Karzinom mit Peritonealkarzinose vor. Sehr gute – wenn auch aufgrund

der Seltenheit der Erkrankung nicht randomisierte – Daten liegen für das Pseudomyxoma peritonei vor. Für das Ovarialkarzinom, das sich biologisch prinzipiell sehr gut für diese Art der Therapie eignen könnte, laufen derzeit prospektiv randomisierte Studien, die die Wertigkeit der HIPEC zusätzlich zur etablierten CRS klären werden.

Je klarer der Patient hingegen durch eine systemische Erkrankung – d.h. nicht lokoregional auf das Peritoneum beschränkt – bedroht erscheint, umso weniger sinnvoll erscheint dann die Durchführung eines lokoregionalen Verfahrens (siehe dazu auch Frage 3).

Glockzin: Die CRS und HIPEC kann eine vielversprechende Therapieoption für ausgewählte Patientinnen und Patienten darstellen. Entscheidend für den Erfolg des kombinierten Therapieregimes ist allerdings eine konsequente Patientenselektion unter Berücksichtigung zahlreicher krankheits- und patientenspezifischer Faktoren.

Der «ideale Kandidat» für CRS und HIPEC sollte sich zunächst von der zugrunde liegenden Tumorentität, deren Histologie und Prognose sowie von seinem Allgemeinzustand und den Komorbiditäten her grundsätzlich für das Therapieregime eignen. Mögliche Kontraindikationen hinsichtlich der Narkose, der intraperitoneal applizierten Zytostatika oder der möglicherweise ausgedehnten chirurgischen Resektionen müssen ausgeschlossen sein. Darüber hinaus spielt das intraperitoneale Tumerverteilungsmuster und der damit verbundene PCI, soweit dies anhand der präoperativen Diagnostik festzulegen ist, eine entscheidende Rolle. Eine komplette makroskopische Zytoreduktion (CC-0/1), also eine Entfernung aller sichtbaren Tumormassen, sollte erreichbar erscheinen und eine Fernmetastasierung über das Peritoneum hinaus im Regelfall ausgeschlossen sein. Bestehender Aszites, Ureterstenose und/oder Infiltration des Leberhilus mit Cholestase gelten ebenfalls als relative Kontraindikationen für CRS und HIPEC. Neben diesen Faktoren sollten auch – soweit dies bekannt ist – das Ansprechen auf

bereits durchgeführte systemische Chemotherapien und die Dynamik des Krankheitsverlaufs berücksichtigt werden.

Lordick: Guter Allgemeinzustand (ECOG 0–1), Vorliegen einer alleinigen peritonealen Dissemination, Kolonkarzinom als Ursprungsorgan, PCI-Index nach Sugarbaker nicht größer als 20 (je kleiner, desto besser), Aussicht auf vollständige Resektion.

Frage 2: Welchen prognostischen Benefit kann die Peritonektomie und HIPEC beim peritoneal metastasierten Kolonkarzinom zusätzlich zur alleinigen systemischen Chemotherapie bringen?

Arnold: Das ist schwer zu quantifizieren, aber anhand der prospektiven Untersuchungen – Register, Fall-Kontroll-Studien, die wenigen kontrollierten prospektiven Studien – können wir annehmen, dass es wahrscheinlich im Bereich dessen liegen wird, was wir von der sonstigen Resektion oder Ablation oligometastasierter Verläufe kennen. Also etwa 30–40% dürften eine längerfristige Kontrolle erzielen, mit langem behandlungsfreiem Intervall, und das wirkt sich auch auf die Überlebensprognose aus, die um Monate verbessert ist – und für sehr wenige Patienten kann das sogar Heilung heißen. Überhaupt: Neben dem prognostischen Vorteil besteht ja ein weiterer echter Gewinn für die Patienten dadurch, dass ein behandlungsfreies Intervall resultieren kann.

Braess: In der oben erwähnten prospektiven randomisierten Studie (von Verwaal et al.) konnte das mediane Gesamtüberleben signifikant um fast 50% von 12 auf 18 Monate verlängert werden. Dies waren jedoch Ergebnisse aus einer Zeit, in der im Wesentlichen nur 5-Fluorouracil (5-FU) als Systemtherapie zur Verfügung stand. Die Frage besteht natürlich, inwieweit die Verfügbarkeit von weiteren aktiven Substanzen in der Systemtherapie den Effekt von CRS + HIPEC «einebnen» oder die lokoregionale Intensivierung auch auf einem höheren Niveau der Systemtherapie einen zusätzlichen Nutzen erbringt. Eine große Registeranalyse von Elias et al. von 2009 zeigt in diesem Sinne auch unter den Bedingungen einer verbesserten Systemtherapie einen Zusatznutzen von CRS + HIPEC mit einem medianen Gesamtüberleben von fast 4 Jahren mit CRS + HIPEC + Systemtherapie gegenüber 2 Jahren nur mit Systemtherapie. Der Nachteil dieser Studie ist in dem nicht randomisierten Vergleich zu sehen. Interessant ist dennoch, dass sich unter den Gegebenheiten der verbesserten Systemtherapie der Nutzen der lokoregionalen Intensivierung tendenziell eher verstärkt als abschwächt. Sicherlich ist es notwendig, im Rahmen der Weiterentwicklung der Systemtherapie entsprechende Analysen auch in Zukunft in Intervallen durchzuführen.

Glockzin: Entscheidend für eine mögliche Prognoseverbesserung bei selektierten Patienten mit synchron oder meta-

chron metastasiertem kolorektalem Karzinom durch CRS und HIPEC ist das Erreichen einer kompletten makroskopischen Zytoreduktion (CC-0/1). Für diese Patientengruppe liegen insbesondere aus der französischen Arbeitsgruppe um Dominique Elias mit einem medianen Überleben von 62,7 Monaten und einer 5-Jahres-Überlebensrate von 51% sowie aus einer belgischen prospektiven multizentrischen Phase-II-Studie mit einer 2-Jahres-Überlebensrate von 88,7% und einem medianen progressionsfreien Überleben von 19,8 Monaten ermutigende Daten vor. Wenngleich die Aussagekraft retrospektiv analysierter historischer Vergleichskollektive grundsätzlich eingeschränkt ist, ergaben sich doch in der Arbeit von Elias et al. für eine solche Kontrollgruppe mit alleiniger systemischer Chemotherapie lediglich ein medianes Überleben von 23,9 Monaten und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 13%.

Die bisher einzige prospektive randomisierte Phase-III-Studie aus den Niederlanden zeigt ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil der Behandlungsgruppe mit systemischer Chemotherapie plus CRS und HIPEC gegenüber der Kontrollgruppe mit alleiniger systemischer Chemotherapie. Das mediane Überleben lag hier bei 22 versus 12,6 Monaten. In der Subgruppe der Patienten mit kompletter makroskopischer Zytoreduktion betrug das mediane Überleben 42,9 Monate. Allerdings kam in dieser Studie nur 5-FU und Folsäure als systemische Chemotherapie zum Einsatz. Eine prospektive randomisierte Studie mit modernen Chemotherapie-regimen existiert bisher nicht.

Zusammenfassend kann man jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten von einer unter Umständen deutlichen Prognoseverbesserung durch CRS und HIPEC als additive Therapieoption im Rahmen eines interdisziplinären multimodalen Therapiekonzepts inklusive systemischer Chemotherapie bei ausgewählten Patienten mit peritoneal metastasiertem kolorektalem Karzinom ausgehen.

Lordick: Die neuere Literatur belegt, dass bei kritischer Selektion der Patienten und vollständiger Resektion bei einem Teil der Patienten ein Langzeitüberleben (>5 Jahre) erzielt werden kann. Werden die oben genannten Kriterien beachtet, liegt dieser Anteil bei ca. 25%. Damit sind die Daten für die Peritonektomie nicht schlechter als die Daten für eine Leberresektion bei Leber-limitierter Metastasierung eines Kolonkarzinoms. Dieses Ergebnis wäre wahrscheinlich bei alleiniger Anwendung einer systemischen Chemotherapie in einem vergleichbaren Patientenkollektiv nicht zu erwarten.

Frage 3: Was spricht für eine neoadjuvante systemische Chemotherapie vor einer geplanten Peritonektomie mit HIPEC, was dagegen?

Arnold: Wie oben schon erwähnt, ist dies in prognostischer Hinsicht bedeutend – auf der einen Seite Ansprechen sowie

«stable disease» und auf der anderen Seite Progression unter einer Chemo- und/oder Chemo-Antikörper-Therapie haben eine sehr starke prognostische Implikation. Daneben ist es natürlich auch sinnvoll, das «extraperitoneale Kompartiment» mitzubehandeln, gerade, wenn wir bei einem Patienten (noch) nicht wissen, ob denn das Peritoneum die einzige Manifestation ist oder bleiben wird. Ein Nachteil ist sicher die Toxizität, die bei einer systemischen Therapie immer vorhanden ist, wenn auch sehr selten schwer ausgeprägt. Und ob eine HIPEC bei «Vorbehandelten» genauso effektiv ist wie bei nicht behandelten Patienten, kann allenfalls akademisch interessant sein, mehr aber nicht – ich sehe hier ein klares Pro für die periinterventionelle Therapie.

Braess: Nachdem man sich therapeutisch durch CRS + HIPEC in erster Linie eine Verbesserung der lokoregionalen Kontrolle erwartet, besteht die Kunst sicherlich auch darin, Patienten für diese Verfahren herauszufiltern, die in erster Linie in diesem Kompartiment bedroht sind. Sehr unglücklich sind entsprechend Situationen, in denen schon nach einem kurzen Intervall nach einer intensiven Therapie mit CRS + HIPEC systemische Metastasen auftreten. Ein Start mit einer neoadjuvanten Systemtherapie hat daher neben der antitumoralen Wirkung per se auch den Vorteil eines «test of time», bei dem die Tendenz zu einer frühen systemischen Progredienz bei einem Patienten festgestellt werden kann. Ein solcher Patient hätte vermutlich auch von einer lokoregionalen Intensivierung nicht profitiert, sodass eine entsprechende Therapie vermieden werden kann.

Glockzin: Die Frage der Effektivität einer perioperativen systemischen Chemotherapie bei peritonealem Tumorbefall ist bisher letztlich nicht geklärt und sicherlich nicht zuletzt abhängig von der zugrunde liegenden Tumorentität. Ein wesentlicher Vorteil einer präoperativen Chemotherapie liegt darin, dass die Patienten die Therapie auch erhalten. Eine postoperative Chemotherapie kann aufgrund von Komplikationen unter Umständen überhaupt nicht oder nicht mehr in einem sinnvollen Zeitrahmen durchgeführt werden. Das Ansprechenverhalten kann zudem Einfluss auf die Indikationsstellung zur Durchführung einer CRS und HIPEC und/oder die Auswahl der intraperitoneal applizierten Zytostatika nehmen. Darüber hinaus kann bei einem guten Ansprechen auf die präoperative systemische Chemotherapie das Erreichen einer kompletten makroskopischen Zytoreduktion (CC-0/1) als Voraussetzung für die HIPEC erleichtert oder überhaupt erst ermöglicht werden.

Der Nachteil der präoperativen Chemotherapie ist eine mögliche Organschädigung durch die verwendeten Zytostatika, insbesondere des blutbildenden Systems sowie der Leber- und Nierenfunktion, die die Durchführung von CRS und HIPEC erschwert oder sogar verhindert. Darüber hinaus kann bei einem Progress unter der präoperativen Chemotherapie die initial wahrscheinlich erreichbare komplette makro-

skopische Zytoreduktion nicht mehr erreichbar sein oder eine Kontraindikation für CRS und HIPEC auftreten. Auch das ohnehin nicht unerhebliche operative Risiko kann durch eine systemische präoperative Chemotherapie erhöht werden. Allerdings werden perioperative Therapiekonzepte bei diversen Tumorentitäten ohne peritoneale Metastasierung, wie z.B. beim Magenkarzinom, bereits erfolgreich eingesetzt, ohne dass in klinischen Studien eine grundsätzlich erhöhte perioperative Morbidität belegt wäre.

Aktuell rekrutiert in Deutschland eine multizentrische prospektive Phase-II-Studie, die COMBATAC-Studie, die unter anderem eine präoperative systemische Chemotherapie bei Patienten mit peritoneal metastasiertem kolorektalem Karzinom vor CRS und HIPEC vorsieht. Vielleicht können die Ergebnisse dieser Studie auch erste Hinweise zur Effektivität einer präoperativen systemischen Chemotherapie zumindest für diese Indikation geben. Sicherlich sind weitere, vor allem auch prospektive randomisierte klinische Studien notwendig, um diese wichtige onkologische Fragestellung für die verschiedenen Tumorentitäten zu beantworten.

Lordick: Pro: Schaffung eines Beobachtungszeitraums, um den natürlichen Verlauf der Erkrankung abzuschätzen und um Patienten, die eine rasch voranschreitende systemische Metastasierung haben, von der Operation auszuschließen.

Kontra: Schwächung des Organismus durch neoadjuvante Chemotherapie und höheres Risiko für postoperative Komplikationen, z.B. intraabdominelle Infektionen und Sepsis. Da die beiden Strategien noch nicht direkt miteinander verglichen wurden, kann die beste Entscheidung derzeit nur unter Berücksichtigung individueller Faktoren in einem erfahrenen Zentrum getroffen werden.

Frage 4: Warum setzt sich die intraperitoneale normotherme Chemotherapie über Portsysteme in Deutschland nicht durch?

Arnold: Wahrscheinlich ist das Verfahren zu wenig bekannt oder «promotet» worden – und man muss ja einräumen, dass bis auf das Ovarialkarzinom kaum valide Daten vorhanden sind. Beim Ovarialkarzinom ist es aber schon verwunderlich, denn da ist der Nutzen gut belegt. Und vielleicht ist es auch die Furcht vor Komplikationen.

Braess: Nachdem die prinzipiell hohe Effektivität der intraperitonealen Therapie für einige Erkrankungen wie das Ovarialkarzinom oder das Magenkarzinom belegt werden konnte, sind Sorgen vor dem veränderten Nebenwirkungsprofil (mit entsprechenden Empfehlungen mancher Fachgesellschaften) sowie die noch mangelnde Erfahrung der Therapeuten im praktischen Umgang mit den Systemen vermutlich die Hauptgründe für die geringe Verwendung in Deutschland.

Glockzin: Insgesamt kommt der intraperitonealen Chemotherapie in Deutschland gegenüber den etablierten systemischen Therapieregimen bisher ein geringer Stellenwert zu. So ist sie in vielen Leitlinien überhaupt nicht oder nur als Randnotiz zu finden und wird nicht empfohlen. Die meisten Daten zu einer längeren normothermen intraperitonealen Chemotherapie, wie sie ein Portsystem ermöglicht, liegen für das Ovarialkarzinom vor. Während vor allem in den USA die normotherme intraperitoneale Chemotherapie in diversen Zentren bereits fester Bestandteil des therapeutischen Arsenals zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms ist, sieht die aktuelle deutsche S3-Leitlinie «Maligne Ovarialtumoren» derzeit aufgrund der letztlich inkonsistenten Studienlage keine Indikation außerhalb klinischer Studien. Ein Hauptgrund ist die in der GOG-172-Studie mit Paclitaxel i.v. und Cisplatin sowie Doxorubicin i.p. im Behandlungsarm aufgetretene Toxizität. Allerdings konnte in zwei von sieben prospektiv randomisierten Studien ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Eine weitere Phase-III-Studie zeigte einen signifikanten Vorteil des kombinierten Chemotherapieregimes hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens, nicht aber hinsichtlich des Gesamtüberlebens. Die übrigen vier Studien zeigten keinen signifikanten Vorteil der intraperitonealen Chemotherapie.

Für andere Tumorentitäten wie z.B. das Magen- oder Kolonkarzinom liegen bisher nur wenige Daten und keine prospektiv randomisierten Studien vor. Erste Phase-II-Studien zeigen jedoch durchaus ermutigende Ergebnisse. Die aktuelle Evidenzlage lässt allerdings sicherlich keine generelle Empfehlung zu. Darüber hinaus bestehen Bedenken hinsichtlich einer suffizienten intraabdominellen Distribution der über das Portsystem applizierten Zytostatika im längerfristigen Verlauf, insbesondere nach großen abdominellen Eingriffen mit konsekutiven Adhäsionen.

Letztlich bleibt es die Aufgabe zukünftiger prospektiver randomisierter klinischer Studien, die Evidenzlage zu verbessern und den Stellenwert der normothermen intraperitonealen Chemotherapie als Bestandteil eines interdisziplinären multimodalen Therapiekonzepts festzulegen.

Lordick: Zu wenige überzeugende Studiendaten.

Frage 5: Welche Behandlungsmethode des malignen Aszites spielt in Ihrem therapeutischen Arsenal im Alltag eine wichtige Rolle?

Arnold: Nach wie vor in erster Linie die Parazentese, wenn es um die «bloße» Symptomkontrolle geht – aber mit den neuen Verweilsystemen ist diese sehr viel besser zu handhaben, d.h. ein effektives, patientenfreundliches Ver-

fahren. Eleganter und gerade auch in prognostischer Hinsicht interessant ist die Behandlung mit Catumaxomab – neben der effektiven Symptomkontrolle, die dadurch erzielt werden kann, können wir aus den Daten vermuten, dass der Anti-Tumor-Effekt mit den prognostischen Konsequenzen noch ziemlich unterschätzt ist. Die diuretische Therapie ist sicher auch noch ein «Pfeiler», allerdings in der Bedeutung weniger relevant, und zumeist wissen wir ja gar nicht, ob dies überhaupt effektiv ist.

Braess: In erster Linie ist die effektive Systemtherapie von Relevanz, da hierdurch das klinische Problem des Aszites kausal angegangen werden kann. Ist die Systemtherapie nicht ausreichend effektiv, verwenden wir neben den palliativen Parazentesen bei Patienten mit stark symptomatischem Aszites und geringer systemischer Progressneigung auch das lokoregionale Verfahren mit intraperitonealer Therapie mit Catumaxomab.

Glockzin: Neben der medikamentösen Therapie und der palliativen systemischen Chemotherapie stellt die Parazentese weiterhin eine der zentralen symptomatischen Behandlungsmethoden des malignen Aszites dar. Im Falle der Notwendigkeit einer längerfristigen wiederholten Aszitesentlastung kann die Implantation eines peritonealen Portsystems sinnvoll sein, das nach entsprechender Anleitung und unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle eine eigenständige Durchführung durch den Patienten oder einen ambulanten Pflegedienst ermöglicht.

Bei Patienten mit peritonealer Metastasierung und malignem Aszites, bei denen eine komplette makroskopische Zytoreduktion nicht erreicht werden kann, kann eine palliative HIPEC diskutiert werden. Zwar liegen für diese Indikation keine prospektiv randomisierten Studien vor, aber diverse publizierte retrospektive Analysen und Phase-II-Studien konnten eine effektive Kontrolle des malignen Aszites für verschiedene Tumorentitäten nachweisen. Ist die Behandlungsintention von vornherein die Therapie des malignen Aszites, kann die palliative HIPEC auch laparoskopisch durchgeführt werden.

Eine weitere Therapieoption besteht in der intraperitonealen Applikation des trifunktionalen Antikörpers Catumaxomab, für den ebenfalls eine effektive Kontrolle des malignen Aszites bei verschiedenen Tumorentitäten gezeigt werden konnte. Allerdings muss auch hier das Nebenwirkungsprofil insbesondere angesichts des palliativen Therapieansatzes berücksichtigt werden.

Lordick: Parazentese, systemische Chemotherapie; bei refraktärem Aszites intraperitoneale Behandlung mit Catumaxomab (Removab).

Teilnehmer

Prof. Dr. med. Dirk Arnold
Klinik für Internistische Onkologie
Breisacher Straße 117, 79106 Freiburg, Deutschland
massler@tumorbio.uni-freiburg.de

Prof. Dr. med. Jan Braess
Klinik für Onkologie und Hämatologie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg
Prüfeninger Straße 86, 93049 Regensburg, Deutschland
Jan.Braess@barmherzige-regensburg.de

Dr. med. Gabriel Glockzin
Klinik und Poliklinik für Chirurgie
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
gabriel.glockzin@ukr.de

Univ.-Prof. Dr. med. Florian Lordick
Universitäres Krebszentrum Leipzig
Universitätsklinik Leipzig
Liebigstraße 20, 04103 Leipzig, Deutschland
florian.lordick@medizin.uni-leipzig.de