

Cytoreduktive Chirurgie und hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) für die Behandlung der Peritonealkarzinose

B. Rau¹, J. Hartmann¹, W. Raue¹, N. Tsilimparis¹, P. Hein²

¹ Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Charité Campus Mitte, Charité Platz 1, 10117 Berlin (Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. J. Müller)

² Zentrum f. Diagnostik, intervent. Radiologie und Nuklearmedizin, Charité Campus Mitte, Charité Platz 1, 10117 Berlin (Direktor der Klinik: Prof. Dr. med. B. Hamm)

beate.rau@charite.de

Peritonealkarzinose

- **Propädeutik**
 - Primär
 - Sekundär
- **Diagnostik und Indikation**
 - Schnittbild, Funktionell, Invasiv
 - Wertung der Karzinose
- **Methode**
 - Cytoreduktive Chirurgie (CRS)
 - **H**ypertherme **i**ntraperitoneale **C**hemotherapie (HIPEC)
- **Ergebnisse nach Entität**
 - Magenkarzinom, Ovarialkarzinom, Kolonkarzinom

Propädeutik

- **Primärtumor**
 - Mesotheliom
 - Pseudomyxoma peritonei (Mukozele, Ovarialkystom)
- **Absiedlung von intraabdominellen Tumoren**
 - **Niedrig maligne:** muzinöse Adenokarzinose Appendix
 - o **DPAM** disseminierte peritoneale Adenomuzinose
 - o (Kontamination nach Platzen)
 - **Mittel maligne:** Ovarialtumoren
 - o **PMCA** peritoneale muzinöse Adenokarzinose
 - o (Kombination aus Kontamination u. hämatogenen Metastasen)
 - **Hoch maligne:** Adenokarzinom Kolon, Magen, Pankreas
 - o (kombiniert mit hämatogenen Metastasen LN, HEP)
- **Absiedlung von extraabdominellen Tumoren**
 - Melanom, Brust

Histologische Klassifikation

- **PMCA**
 - Peritoneal Mucinous Carcinomatosis
- **PMCA-I**
 - Intermediate group
- **DPAM**
 - Disseminated Peritoneal Adeno Mucinosi

Kriterien der Schnittbildgebung

- Peritoneales Banding
- Encasement von gefäßführenden Ligamenten
- Tumorlast in Volumen oder cm^3
- Tumordichte
- Adhäsionen am Lumen oder Mesenterium

Klassifikation der Peritonealkarzinose

- Ausmaß der Peritonealkarzinose nach Japanese Research Society for Gastric cancer
- **P0** keine Peritonealkarzinose
- **P1** Disseminierte Peritonealkarzinose in enger Nachbarschaft zum Primärtumor (Beim Magenkarzinom oberhalb des Colon transv.)
- **P2** Vereinzelte Peritonealmetastasen im gesamten Abdomen
- **P3** Multiple Peritonealmetastasen im gesamten Abdomen

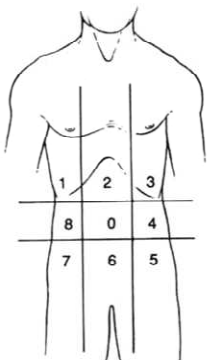
Gilly Klassifikation

| | Größe | Lokalisation | CRC* n=43 |
|------------------|------------|-----------------|--------------|
| Gilly I | < 5 mm | 1 Quadrant | } 23 % |
| Gilly II | < 5 mm | Ubiquitär | |
| Gilly III | 0,5 - 2 cm | Sowohl als auch | 14 % |
| Gilly IV | > 2 cm | Sowohl als auch | 63% |

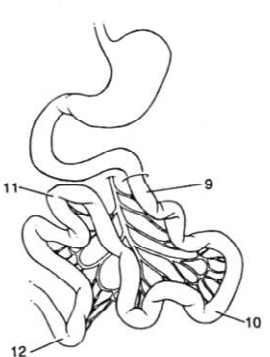
Gilly FN, Anticancer Research 19:2317 (1999); Kianmanesh R, Ann Surg 245:597 (2007)

Konsensuskonferenzen: Peritoneal Surface Oncology Group (PSOG)

Peritoneal Cancer Index



| <u>Regions</u> | <u>Lesion Size</u> | <u>Lesion Size Score</u> |
|------------------|--------------------|--------------------------|
| 0 Central | ___ | LS 0 No tumor seen |
| 1 Right Upper | ___ | LS 1 Tumor up to 0.5 cm |
| 2 Epigastrium | ___ | LS 2 Tumor up to 5.0 cm |
| 3 Left Upper | ___ | LS 3 Tumor > 5.0 cm |
| 4 Left Flank | ___ | or confluence |
| 5 Left Lower | ___ | |
| 6 Pelvis | ___ | |
| 7 Right Lower | ___ | |
| 8 Right Flank | ___ | |
| 9 Upper Jejunum | ___ | |
| 10 Lower Jejunum | ___ | |
| 11 Upper Ileum | ___ | |
| 12 Lower Ileum | ___ | |



PCI

Peritoneal Surface Oncology Group (PSOG) 14:128 (2007)

Selektionskriterien

Konsensuskonferenzen: **Peritoneal Surface Oncology Group (PSOG)**

- Kolonkarzinom/Appendixkarzinom
- Keine extraabdominellen Metastasen
- Guter Performancestatus (WHO1-2)
- PCI<20
- Begrenzter Dünndarmbefall

Esquivel J, 98:263 Ann Surg Oncol (2007 & 2008); SSO (2008)

Indikation zur Cytoreduktion & HIPEC

- Kolorektales Karzinom
- Magenkarzinom
- Ovarialkarzinom

- Pseudomyxoma peritonei (PMP)
- Malignes peritoneales Mesotheliom

Therapiestrategie

- Staging
- Risikoprofil
 - Kosten-Nutzen
 - Komplikationen -LQ- Überleben
- Tumorresektion
- Zytoreduktion – Peritonektomie
- HIPEC
- Systemische Kombinationstherapie

Operationen / Resektionen

- Kolonresektion
- Dünndarmsegmentresektion
- Gastrektomie oder partielle Resektion (Antrum)
- Cholezystektomie
- Leberteilresektionen
- Splenektomie
- Pankreasteilresektion (Cave)
- Hysterektomie
- ...

Derzeit in Diskussion

- Perioperatives i.v. Chemotherapie-Setting
- Dauer der HIPEC
 - 30 bis 90 Minuten
- Erzielte Temperaturen
 - 40°C bis 43°C
- Offen oder geschlossen
- Einzeitig oder zweizeitig

Mortalität und Morbidität (CRS&HIPEC)

| | Anzahl Patienten | Mortalität (%) | Morbidität (%) | A.-Insuff. (%) | Toxizität (%; Grad3/4) |
|------------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| Glehen 2003 | 216 | 3,2 | 24,5 | 6,5 | 4,6 |
| Stephens 1999 | 200 | 1,5 | 27 | 3,0 | 4 |
| Kusamura 2006 | 205 | 0,9 | 12 | 8,9 | 4,8 |
| Gusani 2008* | 124 | 1,6 | 29 | 7,2 | kA |
| Glockzin 2008** | 220 | 1,4 | 34 | 8,4 | 3,5 |

*High-Volume Center , ASCO-GI 2007, # 362, Ann Surg Oncol 2008,15:754-763;

** SSO 2008

Primäre Tumore des Peritoneum

- **Pseudomyxoma peritonei Syndrom**

- 2 von 10.000 Laparotomien*
- 50 neue Fälle pro Jahr in GB**

- **Ergebnisse des „Serial Debulking“**

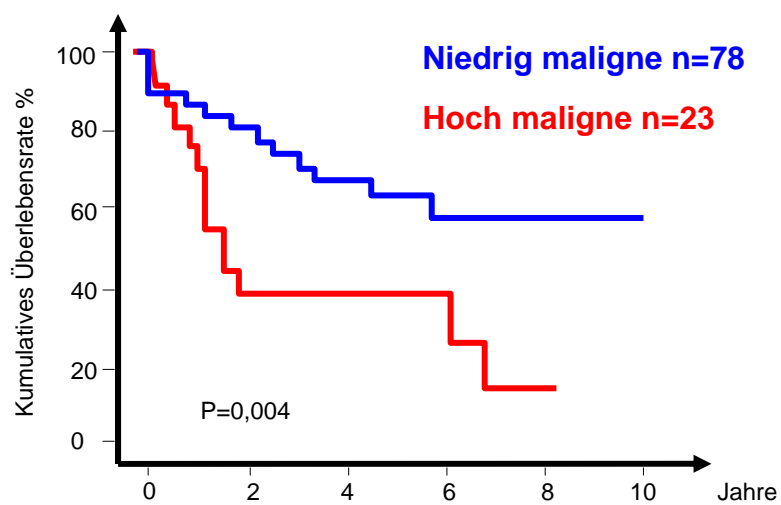
- 10 - Jahre Überlebensrate: 21%
- Rezidivrate: 91%

*Mann, Cancer 66:1636 (1990)

**Bryant, Health Technol Assess 8:1 (2004)

Miner, Ann Surg 241:300 (2005)

Überleben



Bradley RF, Am J Surg Pathol 30:551 (2006)

Magenkarzinom + Peritonealkarzinose

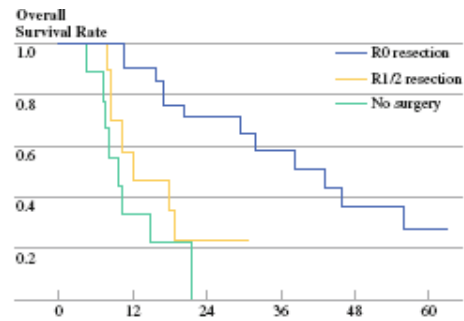
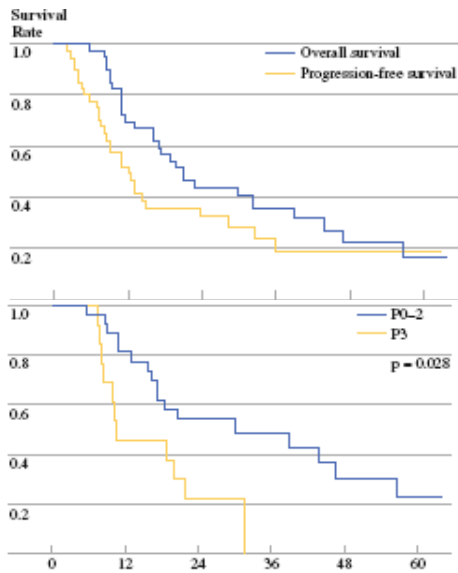


| | Inzidenz | Med. ÜLZ | 5 Jahre ÜLR |
|-------------------|----------|-------------|-------------|
| Stadium IV | 30% | 6-10 Monate | 0% |

Magenkarzinom: Mediane ÜLZ (Monaten)

| | Anzahl | Chemo | CRS | Kombination |
|--------------|--------|-------|-----|-------------|
| P1 | 37 | 7,4 | 8,4 | 23 |
| P2 | 22 | - | - | - |
| P3 | 51 | 9,6 | 2,0 | 6,8 |
| Total | 110 | 9,6 | 7,1 | 12,6 |

Klinische prognostische Faktoren



N=41 Patienten

Okabe H, Ann Surg Oncol 16:3227 (2009)

Klinische prognostische Faktoren

- Response auf Chemotherapie
- Grad der Peritonealkarzinose P1-P3
- Komplette Resektion der Peritonealkarzinose

Okabe H, Ann Surg Oncol 16:3227 (2009)

Ovarialkarzinom + Peritonealkarzinose

| | Inzidenz | 5 Jahre ÜLR |
|-------------------------|--------------|-------------|
| Primär | 14 / 100 000 | |
| FIGO Stadium III | 50-60% | 20-25% |
| FIGO Stadium IV | 10-15% | 5-10% |

Profit von Rezidiv OP wenn:

- Rezidivfreies Intervall > 6 – 12 Monate
- Ansprechen auf Primärtherapie
- Guter Performance Status
- Tumordebulking R0/R1 möglich

Chemotherapie:

- Cisplatin
- Oxaliplatin
- Doxorubicin
- Paclitaxel
- MMC

Loehr A, J Cancer Res Clin Oncol 130:122 (2004)
Chua TC, J Cancer Res Clin Oncol 135:1637 (2009)

Ovarialkarzinom

| Autor | | n | Follow up | Med ÜLZ | 5 Jh ÜLR |
|------------|------|-----|-----------|---------|----------|
| Bereder | 2009 | 246 | kA | 49 | 35% |
| Pavlov | 2009 | 56 | 60 | 38 | kA |
| Di Giorgio | 2008 | 47 | kA | 26 | 17% |
| Piso | 2004 | 19 | 24 | 33 | 15% |

Chua TC, J Cancer Res Clin Oncol 135:1637 (2009)

Kolonkarzinom + Peritonealkarzinose

| | Inzidenz | Med. ÜLZ | 5 Jahre ÜLR |
|-------------------|----------|--------------|-------------|
| Stadium IV | 25% | 10-15 Monate | 3% |

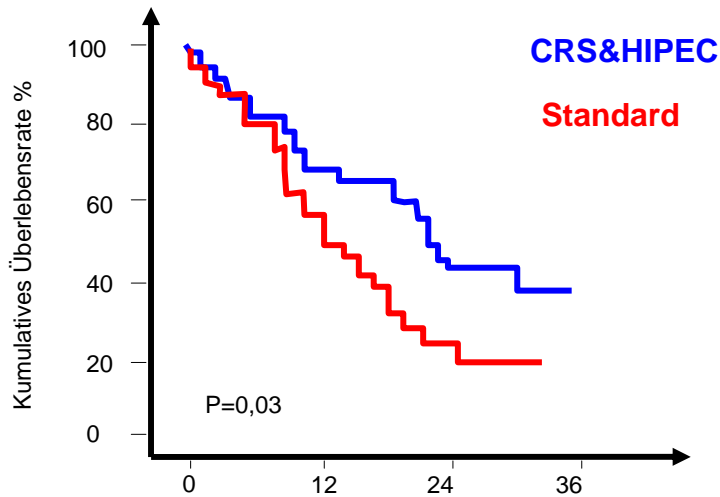
Kolonkarzinom + Peritonealkarzinose

| | | |
|-------------------------------|--|------------------|
| Studienrekrutierung | 1998-2001 | |
| Follow up (Monate) | 21,6 | |
| Intraperitoneale Chemo | HIPEC: MMC 45 mg/m ² | |
| Intravenöse Chemo | Standard u. adj.: LV 80 + 5FU 400 mg/m ² oder Irinotecan | |
| Therapiearm | A | B |
| | SC + palliative OP | CRS + HIPEC + SC |
| Anzahl der Patienten | 51 | 54 |
| Mediane ÜLZ (Monate) | 12,6 | 22,4 |
| 2 Jahres ÜLR | 22% | 44% |

SC: systemische Chemotherapie; CRS: cytoreduktive Chirurgie

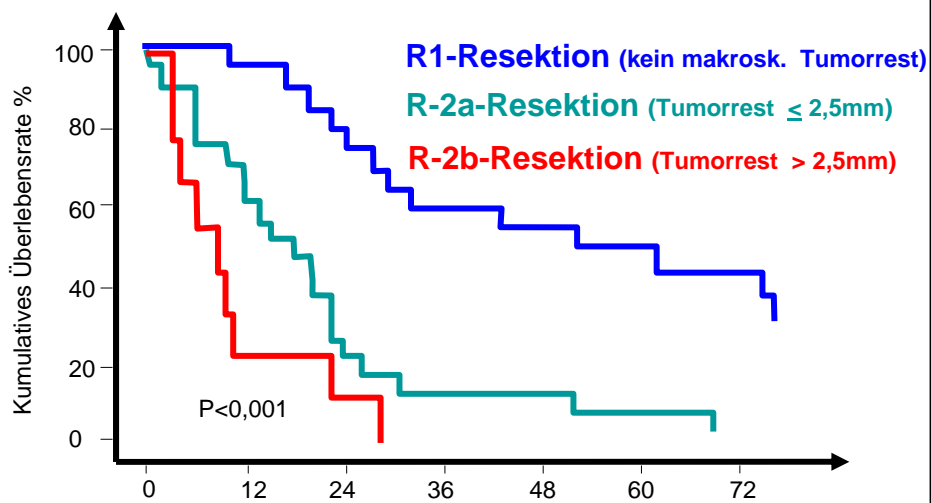
Verwaal VJ, JCO, 21:3737 (2003)

Studie CRS+HIPEC vs Chemo&OP



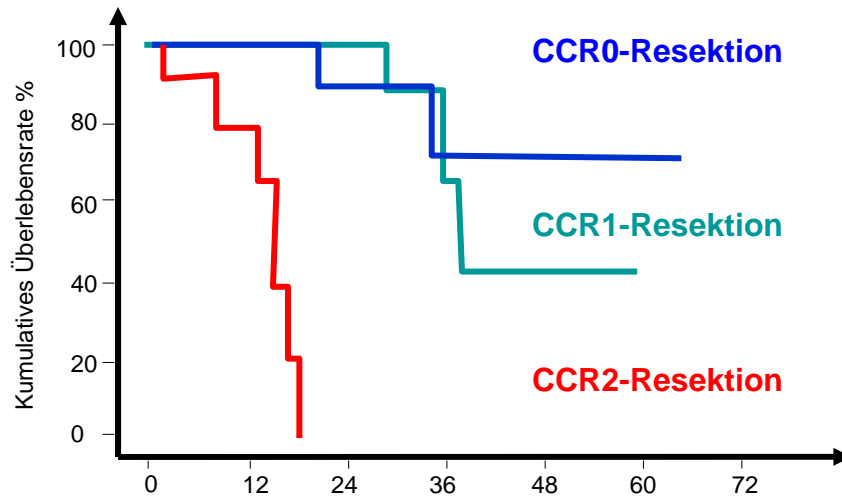
Verwaal V, JCO 21:3737 (2003)

Langzeitergebnisse



Verwaal, SSO (2008), #52; Ann Surg Oncol (2008)

Langzeitergebnisse



Kianmanesh R, Ann Surg 245:597 (2007)

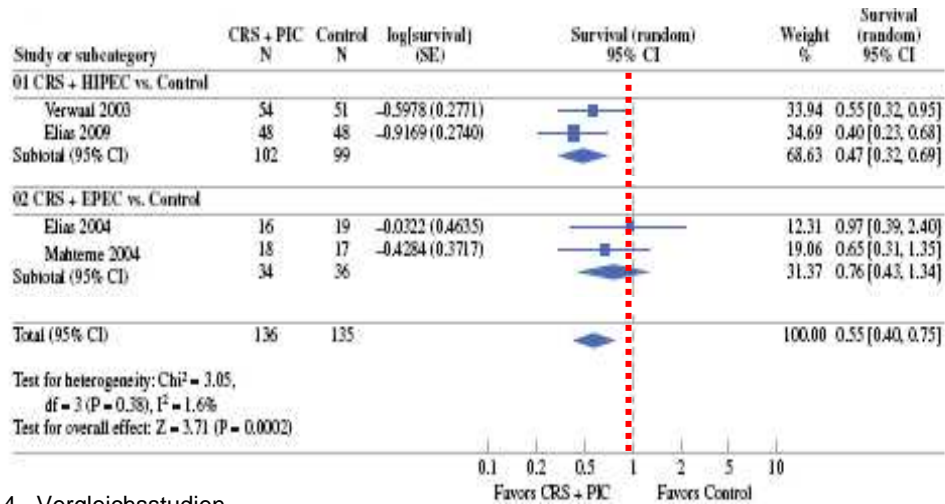
Inkomplette CRS Appendixkarzinom

| | Nur HIPEC | HIPEC & EPIC | Nur EPIC | Keine POIC |
|----------|-----------|--------------|----------|------------|
| Med. ÜLZ | 58,6 | 37,6 | 19 | 12 |
| 2 Jh ÜLR | 79,5 | 55,8 | 34,7 | 33,4 |
| 3 Jh ÜLR | 66,3 | 53,3 | 24,6 | 21,9 |
| 5 Jh ÜLR | 35,4 | 27,2 | 7,3 | 11,7 |

EPIC: early postoperative intraperitoneale Chemotherapie
POIC: perioperative intraperitoneale Chemotherapie

Verwaal V, J Surg Oncol 98:220 (2008)

Metaanalyse kolorektales Karzinom

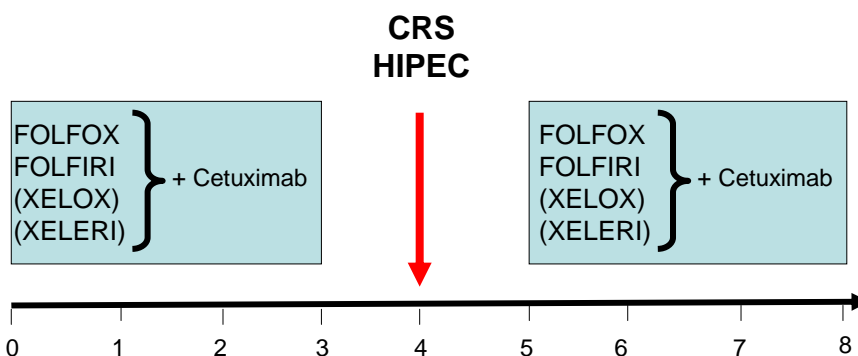


4 Vergleichsstudien
 43 Observationsstudien

Cao C, Ann Surg Oncol, 16:2152 (2009)

Combined Anticancer Treatment of Advanced Colon Cancer (COMBATAC)

Synchrone oder metachrone Peritonealkarzinose
 Kolon- bzw. Appendixkarzinom

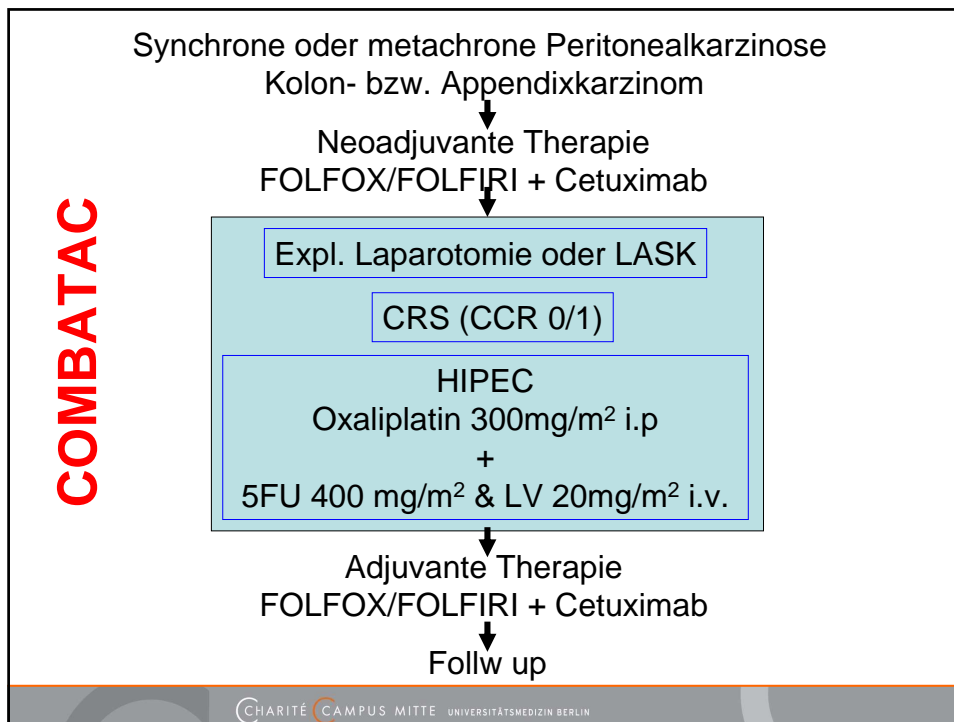


Ziele COMBATAC

- **Primäres Ziel**
 - Progressionsfreies Überleben PFS
- **Sekundäre Ziele**
 - Gesamtüberleben OS
 - Morbidität
 - Dosisreduktion

Einschlusskriterien

- K-ras wild Typ Kolon und Appendixkarzinom mit synchroner Peritonealkarzinose
- Synchron und metachrone Kolonkarzinome
- Möglichkeit der CCR-0/1
- Therapiefreies Intervall von 6 Monaten
- Karnofsky > 70%
- Keine hämatogene Metastasierung (Lunge, Knochen, > 3 Lebermetastasen)



- ## Fazit
- Seltene Entität, natürlicher Verlauf milde
 - Histologie DPAM vs. PMCA
 - Optionen:
 - Serial Debulking
 - CRS + HIPEC (Lernkurve, Morbidität)
 - Keine prospektiv randomisierte Studien
 - Individualisierte Indikationsstellung
 - Alter
 - Ausmaß der Resektion
 - Postoperative Lebensqualität
- CHARITÉ CAMPUS MITTE UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN