

Onkologische Chirurgie: Peritonealmalignome & hypertherme intraperitoneale Chemotherapie HIPEC

Surgical Oncology – Peritoneal surface malignancy - HIPEC

Einleitung

„Höchste Standards in der onkologischen Chirurgie zu Gunsten unserer Patientinnen und Patienten mit soliden Bauchtumoren“

Willkommen auf den Seiten für Onkologische Chirurgie und Peritonealmalignome / HIPEC der Klinik für Chirurgie, Kantonsspital St. Gallen (KSSG).

Die Klinik für Chirurgie bietet das gesamte Spektrum der Tumorchirurgie aller Organe in der Bauchregion (onkologische Viszeralchirurgie) an. Dazu gehören seit über 15 Jahren auch die chirurgische Behandlung von peritonealen Malignomen und die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC).

Folgende Erkrankungen werden mit HIPEC behandelt:

- **Bauchfell-Metastasen und Hochrisikosituationen beim Kolorektalkarzinom**
- **Pseudomyxoma peritonei, LAMN**
- **Peritonealkarzinose gastrointestinaler Tumore**
- **Peritonealmesotheliom**
- **Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom**



Abb.1: Frühform, kleiner Tumorknoten als Auflagerung auf dem Peritoneum



Abb2: Spätform, schleimige Auflagerungen, verteilt auf den gesamten Bauchraum

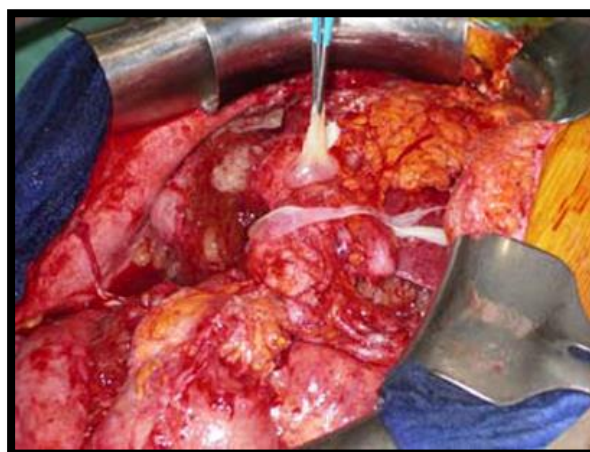


Abb3: Spätform mit schleimigen Tumorknoten, Tumormassen und Sekret

Krankheitsbilder

Peritonealmalignome – Worum geht es?

Die gesamte Bauchhöhle ist von einer feinen Haut, dem Bauchfell (Peritoneum) ausgekleidet. Das Peritoneum kann von verschiedenen Tumoren befallen werden. 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 Tumore eingesetzt (Cancer Res 1980; 40: 256–60.). Dabei wird in einer mehr oder weniger ausgedehnten Operation sämtliches sichtbares Tumorgewebe operativ entfernt. Gelingt dies weitestgehend, wird noch während der Operation der Bauchraum mit erhitzter Chemotherapielösung über 90 Minuten gespült. Rationale des Verfahrens ist also die chirurgische wenn immer möglich komplette Entfernung tumorbefallener Areale des Peritoneums mittels Entfernung des Peritoneums und ggf. Entfernung mehrerer Organe oder Organanteile (Zytoreduktion), gefolgt von Perfusion des Peritonealraums mit erwärmter Chemotherapielösung (HIPEC), um verbliebene mikroskopische Tumorareale zu behandeln. Die Zytoreduktion erfolgt dabei einem standardisierten Vorgehen.

Hauptsächlich werden die folgenden Tumorarten des Bauchfells behandelt:

- **Bauchfell-Metastasen und Hochrisikosituationen beim Kolorektalkarzinom**
- **Pseudomyxoma peritonei, LAMN**
- **Malignes peritoneales Mesotheliom**
- **Peritoneal metastasiertes Ovarialkarzinom(-rezidiv)**

Bis dato stehen nur wenige vergleichende Studien zur Verfügung, welche das therapeutische Konzept der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC mit systemischer Chemotherapie verglichen haben. Beim Kolorektalkarzinom und isolierter Peritonealkarzinose fanden sich folgende Ergebnisse: Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 21,6 Monaten

betrug das mediane Überleben im HIPEC-Arm 22,3 Monate, verglichen mit 12,6 Monaten im systemischen Chemotherapie-Arm ($p < 0,032$). Patienten mit extensiver peritonealer Metastasierung profitieren nicht von der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC (J Clin Oncol 2003; 21: 3737–43.). Damit ist die kritische Auswahl der Patienten für diese Therapieoption entscheidend. Patienten mit weniger tumorbefallenen Regionen hatten ein eindeutig verlängertes Überleben. Patienten mit kompletter Zytoreduktion haben ein signifikant besseres Überleben als Patienten mit inkompletter Zytoreduktion ($p < 0,0001$). Dies konnten wir auch an unserem eigenen Krankengut bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nachweisen (Patient Saf Surg. 2012 Jun 15;6(1):12.). Oft kann erst während der Operation entschieden werden, ob eine optimale Zytoreduktion mit Tumorresten $< 2,5$ mm erzielt werden kann. Die Art des Tumors, die Gesamtumorlast, aber auch die Lokalisation der peritonealen Tumoren und das lokale Tumorwachstum sind wesentliche Faktoren.

Beispiel Pseudomyxom:

Das Pseudomyxom oder Pseudomyxoma peritonei ist ein wenig bösartiger (niedrig maligner) Tumor, der grosse zähflüssige Schleimmassen bildet. Diese füllen die Bauchhöhle langsam fortschreitend auf und führen unbehandelt letztlich zum Tod des Patienten. Die nachfolgenden Abbildungen zeigen Beispiele von unterschiedlichen Ausbreitungsformen des Tumors im Bauchraum.

Ein Pseudomyxom ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. In der medizinischen Literatur wird eine Häufigkeit von etwa einer Erkrankung auf 1,4 Millionen Einwohner pro Jahr angegeben. Das würde bedeuten, dass in der Schweiz jährlich 5-6 Menschen neu an diesem Leiden erkranken.

Beim Pseudomyxom beginnen Zellen aus dem Magen-Darm-Trakt sich zu vermehren und unnatürlich viel zähflüssigen Schleim zu produzieren. Typischerweise stammen diese Zellen aus der Blinddarmregion. Relativ schnell kommt es zu einem Anschwellen des Blinddarmes

(Mukozele). Im weiteren Verlauf kommt es dadurch zum Platzen des Blinddarmes. Dabei treten die schleimbildenden Zellen in die freie Bauchhöhle aus. Die Zellen nisten sich dann im sogenannten Peritoneum (Bauchfell) in der Bauchhöhle ein und setzen ihre Schleimproduktion dort weiter fort. Langsam füllt sich in der Folge die Bauchhöhle mit diesem Schleim, und es entsteht ein sogenannter Gallertbauch.

Bedeutung des Pseudomyxoms für die Patienten

Das Pseudomyxom ist ein sehr langsam fortschreitendes Krankheitsbild. Man bezeichnet es als einen wenig bösartigen (niedrig malignen) Tumor. Ähnlich wie andere Krebsarten kann sich das Pseudomyxom in der Bauchhöhle ausbreiten. Es macht aber in der Regel keine Ableger (Metastasen) in anderen Organen oder in den Lymphknoten. Da es sich um einen sehr langsam wachsenden Tumor handelt, wird die Diagnose häufig erst sehr spät gestellt. Die Pseudomyxom-Zellen produzieren ein schleimig-klebriges Sekret, welches nach einigen Jahren die gesamte Bauchhöhle ausfüllt. Der Bauch schwillt an, es ist sogar möglich dass Leistenbrüche entstehen, die mit der Gallerte gefüllt sind. Im Bauch ist die Passage der Nahrung durch die Einengung des Darmes behindert. Der Patient leidet dann an Übelkeit und Erbrechen, und der Stuhlgang ist erschwert. Wenn die Schleimmassen in grossen Mengen vorliegen, wird das Zwerchfell nach oben gedrückt, das Atmen fällt schwerer und man leidet an Luftnot. Die Schleimmassen sind in der Computertomografie zu sehen.

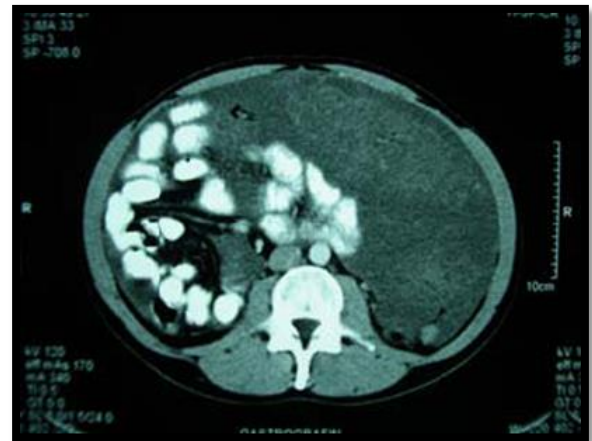


Abb.4: Schleimmassen im rechten Anteil des Bildes mit Verdrängung der (weissen) Darmschlingen auf die Gegenseite



Abb.5: Schleim im kleinen Becken (Mitte, dunkel)

Spezifische Abklärungen

Welche Voruntersuchungen braucht es?

Selbstverständlich bieten wir unseren Patientinnen und Patienten die gesamten notwendigen Vorabklärungen in unserem Hause an. Eine qualitativ gute, aktuelle thorako-abdomino-pelviene Computertomographie mit Kontrastmittelschluck und iv Kontrastmittel zeigt die Ausdehnung des Pseudomyxoms und gibt erste Hinweise über das zu erwartende Ausmass der Operation. Hierzu gehört auch eine fachkompetente schriftliche Beurteilung der Computertomografie durch einen erfahrenen Radiologen.

Je nach Ausdehnung des Tumors sind eventuell zusätzliche endoskopische Untersuchungen von Magen oder Dickdarm oder urologische Untersuchungen nötig.

Je nach bestehenden Begleiterkrankungen sind vor einer allfälligen Operation auch weitergehende Untersuchungen von Herz, Lunge und Blutentnahmen notwendig.

Zur Sicherung und besseren Identifikation der Harnleiter während der Operation werden diese für den Eingriff durch die Urologen geschient.

Allgemeinzustand des Patienten

Für eine Behandlung mit zytoreduktiver Chirurgie und hyperthermer intraoperativer intraperitonealer Chemotherapie sollte der Patient neben seinem Grundleiden, keine weiteren schweren Grunderkrankungen und einen akzeptablen Allgemeinzustand aufweisen. Nach der ausgedehnten Operation kann es zu entzündlichen Komplikationen wie Lungenentzündung Entzündungen im Bauchraum kommen. Um diese gut zu überstehen ist ein gesundes Immunsystem von grosser Bedeutung. Patienten, welche unter einer immunsuppressiven Therapie stehen (nach Transplantation oder wegen Autoimmunerkrankungen) stehen hier unter einem besonderen Risiko.

Auch Patienten mit mehreren schweren Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für Komplikationen. Schwere Herz- oder Lungenkrankheiten oder schwere

Nierenerkrankungen können dagegen sprechen eine solche Behandlung durchzuführen.

In der Schwangerschaft oder Stillzeit ist die Zytoreduktion und HIPEC nicht möglich.

Um das Risiko der Operation möglichst gering zu halten, wird jeder Patient individuell von den Chirurgen und den Anästhesisten vor der Operation beurteilt. Nach Durchführung der notwendigen ausführlichen Abklärungen kann so das Risiko eingeschätzt und ggf. noch minimiert werden.

Voraussetzung der behandelnden Klinik

Umfangreiche Entfernung von Tumorgewebe und Organanteilen ist nur in der Hand eines erfahrenen Chirurgenteams eine gute Therapieoption. Der Chirurg braucht ein etabliertes Netzwerk von erfahrenen Onkologen, Urologen, Pathologen, Radiologen, Anästhesisten und Intensivmediziner zur Therapieoptimierung. Die infrastrukturellen Voraussetzungen an das behandelnde Krankenhaus sind hoch. Diese Voraussetzungen sind nur an grossen Kliniken gegeben. Eine erfolgreiche zytoreduktive Chirurgie gefolgt von einer hyperthermen intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie ist sehr von der Erfahrung des Zentrums abhängig.

Therapie

Lange Zeit galt die chirurgische Tumorverminderung, das sogenannte Tumordebulking, als einzige Möglichkeit das Leiden des Patienten zu lindern. Hierbei wird durch den Chirurgen das Pseudomyxom so gut es geht aus der Bauchhöhle entfernt. Häufig ist dabei auch die Entfernung von Organanteilen notwendig (z.B. Entfernung von Abschnitten des Dün- oder Dickdarmes, Magen(teil-)entfernung, Entfernung der Gallenblase, Entfernung der Milz u.a.). Im Gegensatz zum Tumordebulking mit dem Ziel der Reduktion der Tumormasse zur Beschwerdelinderung hat die Zytoreduktion als Operation die Heilung zum Ziel.

Zytoreduktive Chirurgie

Die Zytoreduktion mit dem Ziel sämtliches Tumorgewebe bis auf von Auge sichtbare Reste von max. 2.5 mm Grösse im Bauchraum zu entfernen ist die Voraussetzung, um in der Folge eine HIPEC durchführen zu können. Nur wenn die Zytoreduktion vollständig gelingt, ist ein therapeutischer Nutzen der HIPEC für den Patienten gegeben. Gelegentlich kann erst während der Operation entschieden werden, ob eine HIPEC sinnvoll ist, oder ob ein Tumordebulking ohne HIPEC durchgeführt werden muss. Ohne HIPEC bleiben aber in den meisten Fällen Pseudomyxomzellen zurück, und es kommt im weiteren Verlauf zu einem Rückfall (Rezidiv) der Erkrankung. Diese bei der Zytoreduktion verbleibenden kleinsten Tumorrreste werden mittels erwärmter Chemotherapie (HIPEC) behandelt. Ziel dieser Therapieoption ist die Heilung bzw. die Verlängerung des Überlebens und der Zeit bis zum Wiederauftreten.

Die Zytoreduktion folgt einem streng vorgegebenen Schema. Hierbei wird in einer aufwendigen Operation versucht, sämtliches von Auge sichtbares Tumorgewebe zu entfernen. Dafür sind häufig ausgedehnte chirurgische Eingriffe notwendig. Tumorbefallene Organanteile müssen teilweise oder ganz entfernt werden (multiviszerales Resektionen), und zusätzlich wird das die

Bauchhöhle auskleidende Bauchfell (Peritoneum) entfernt (Peritonektomie). Gelingt es, das gesamte sichtbare Tumorgewebe zu entfernen, so schliesst sich, noch während der Operation, eine zusätzliche Behandlung mittels Chemotherapie an. Dies geschieht mit der Absicht, die nicht sichtbaren, mikroskopischen Tumorrreste zu zerstören.

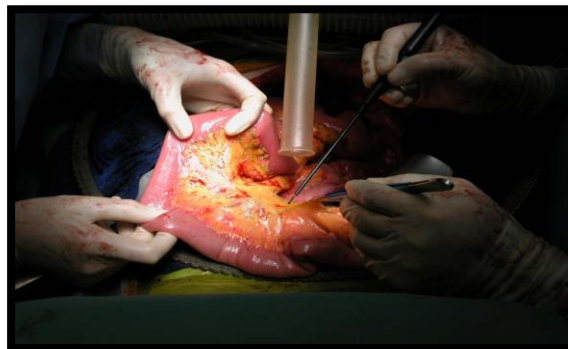


Abb.: 6: Zytoreduktion; alle sichtbaren Tumorrreste werden vom Darm mittels Evaporation entfernt

Hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Die Behandlung erfolgt noch während der Operation (intraoperativ). Dazu wird das Chemotherapeutikum direkt in die Bauchhöhle (intraperitoneal) gegeben und nicht wie bei einer klassischen Chemotherapie über die Blutbahn. Die Wirkung des Chemotherapeutikums wird durch Erwärmen auf 42°C (hypertherm) noch verstärkt. Dadurch wird das Tumorgewebe ebenfalls erwärmt, und es kommt zu einer erhöhten Empfindlichkeit des Tumorgewebes gegenüber dem Chemotherapiemedikament. Ein weiterer Effekt der Hyperthermie ist, dass Tumorzellen dadurch vom Körper selbst besser erkannt und durch Abwehrmechanismen bekämpft werden können. Vorteilhaft ist, dass das Chemotherapeutikum direkt an den Ort gebracht werden kann, an dem es wirken soll und Nebenwirkungen an anderen Orten des Körpers (Haarausfall, Störungen der Blutbildung im Knochenmark, Nierenschädigungen) wesentlich seltener vorkommen, da nur ein kleiner Teil des Medikamentes in die Blutbahn gelangt. Die HIPEC wird über 90 Minuten durchgeführt. Der technische, personelle und

infrastrukturelle Aufwand für eine HIPEC ist gross und erfordert eine grosse Erfahrung des Behandlungsteams.



Abb. 7: Spülen des offenen Bauchraumes mit Chemotherapie während 90 Minuten (HIPEC); Schutz des Personals



Abb. 8: Umlaufpumpensystem zur Erwärmung und Reinigung des Chemotherapeutikums während der Operation. (Mit Genehmigung von Belmont)

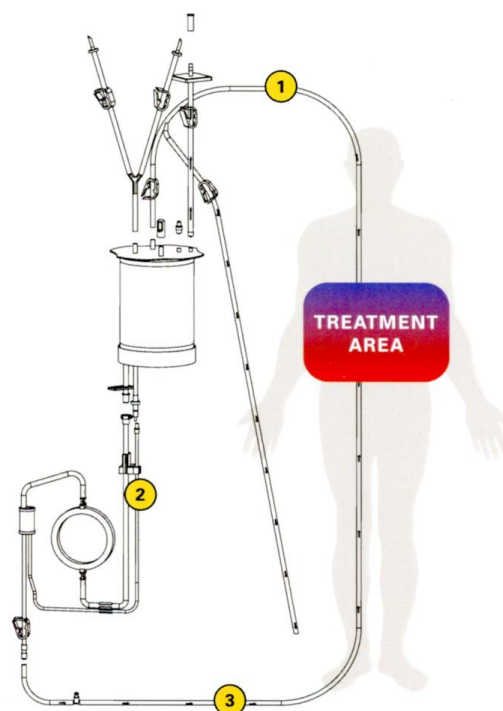


Abb. 9: Schematische Darstellung des Umlaufpumpensystems mit 1) Rückfluss, 2) Zufluss in Heizsystem und 3) Patientenzufluss. (Mit Genehmigung von Belmont)

Nachbehandlung

Die ausgedehnte zytoreduktive Chirurgie macht häufig eine mehrtägige Betreuung auf der Intensivpflegestation notwendig. Wunddrainagen werden nach vier bis sieben Tagen entfernt, sobald sichergestellt ist, dass kein Gallensekret und keine grösseren Mengen an Blut gefördert werden. Durch regelmässige Blutkontrollen werden Blutbild, Infektabwehr, Leber- und Nierenfunktion überwacht. Im Kantonsspital St. Gallen steht eine der grössten rein chirurgischen Intensivstationen der Schweiz zur Verfügung. Dort werden unsere Patienten durch speziell ausgebildete Fachärzte für Intensivmedizin rund um die Uhr betreut. Der Nahrungsaufbau ist wegen des grossen Eingriffs am Magen-Darm-Trakt häufig erst nach einigen Tagen möglich. Bei Bedarf erhält der Patient vorübergehend eine künstliche Ernährung direkt ins Blut. Bei regulärem Verlauf beträgt der Krankenhausaufenthalt etwa 3 Wochen. Je nach Befund wird ein individuelles weiteres Therapiekonzept zusammen mit den Onkologen festgelegt. Klinische Nachkontrollen, inklusive Computertomographie erfolgen in

regelmässigen Abständen in unserer Klinik. Auch diese Nachkontrollen sind standardisiert und haben zum Ziel, ein allfälliges Wiederauftreten frühzeitig zu erfassen. Nicht selten können Patienten im Falle des Wiederauftretens erneut operativ und mit HIPEC behandelt werden. Ebenso werden regelmässig Erhebungen der Lebensqualität nach einem validierten Standard durchgeführt.

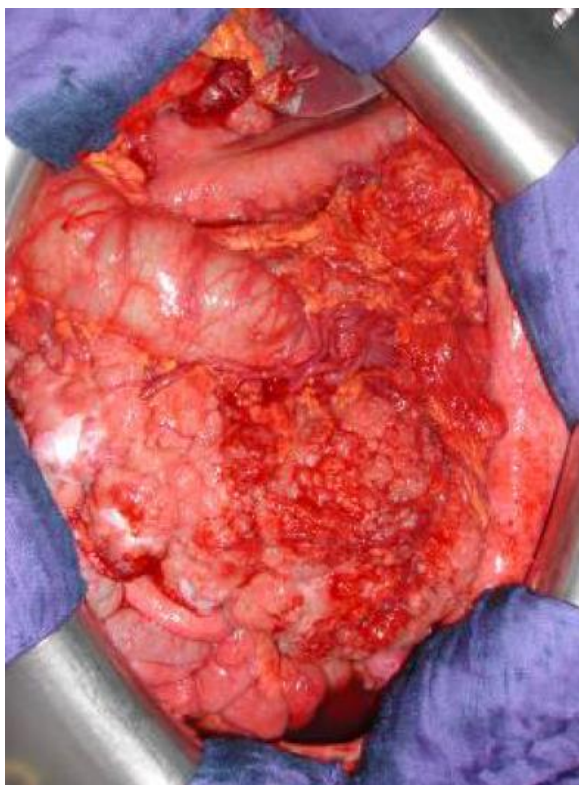


Abb.: 10: Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom

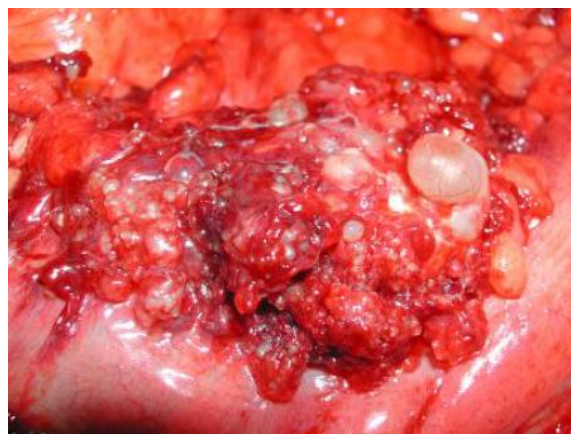


Abb. 12: Pseudomyxoma peritonei, Befall des Dünndarmes



Abb. 11: Befall des Peritoneums bei malignem Melanom

Ergebnisse

Im Jahre 1999 konnte Dr. Paul Sugarbaker vom Washington Cancer Institut mit seiner Arbeit an 385 Patienten nachweisen, dass die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit einer HIPEC die besten Resultate in der Behandlung des Pseudomyxoms erzielt. Mit diesem Verfahren lebten 5 Jahre nach der Behandlung noch 86% aller Patienten (Sugarbaker PH Annals of Surgical Oncology 1999:727-731).

Diese Daten konnten 2001 von der Arbeitsgruppe um Witkamp aus Amsterdam (81%) und 2004 von der Arbeitsgruppe um Deraco (97%) aus Mailand bestätigt werden (Witkamp AJ British Journal of Surgery 2001:458-463; Deraco M Annals of Surgical Oncology 2004:393-398). Seither sind zahlreiche weitere Daten zur Zytoreduktion/HIPEC publiziert worden. Glehen bestätigte 2010 in seiner Publikation, dass die Komplettheit der Zytoreduktion und das Ausmass des Tumorbefalls für die Prognose entscheidend sind (Ann Surg Oncol. 2010 Sep;17(9):2370-7). Für das Ovarialkarzinom konnten wir dies in einer eigenen Studie in St. Gallen nachweisen. Eine Multizenterstudie aus dem Jahr 2012 zeigte, dass das Risiko für Komplikationen nach der Therapie bei 24% liegt und eine 10-Jahres Überlebensrate von 63% realistisch ist (J Clin Oncol. 2012 Jul 10;30(20):2449-56.). Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Zytoreduktion und HIPEC Therapie auch beim Befall des Peritoneums beim Magen- und Kolorektalkarzinom in ausgewählten Fällen eine Verbesserung des Überlebens bringt. Ebenso gilt dies für fortgeschrittene Stadien beim Ovarialkarzinom. Da Rezidive oft erst nach einigen Jahren auftreten, kontrollieren wir unsere Patienten über 10 Jahre konsequent nach.

Kontakt St. Gallen

Kantonsspital St. Gallen
Chirurgie
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen
Telefon +41 71 494 13 12
Telefax +41 71 494 28 86

Voraussetzungen für die Zytoreduktion/HIPEC
Die zuvor beschriebene Therapie ist für den Patienten belastend und das Risiko, dass nach der Operation Komplikationen auftreten ist erhöht. Vor der Operation werden Sie von uns im Detail über den Eingriff mit den dazugehörigen Risiken und Komplikationen informiert.

Die Entfernung von grösseren Anteilen des Dünn- und Dickdarmes sind eventuell nötig, um das Pseudomyxom komplett zu entfernen. Eine minimale Länge des Dünndarmes muss aber belassen werden, damit der Patient nach der Operation noch ausreichend Nahrung aufnehmen kann. Ein entscheidender Faktor für den Erfolg der Operation ist also, dass ein gewisser Teil des Darmtraktes keinen Tumorbefall aufweist und man diesen Abschnitt belassen kann.

Links

Folgende Links zum Thema können wir Ihnen empfehlen:

<http://www.spcg.ch>

<http://www.surgicaloncology.com>

<http://www.americansocietypsm.org>