

Gastbeitrag der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie e.V.

Kongressrückblick: HIPEC in der Chirurgie

Gerhard Leder

Kürzlich beim GI-Oncology-Kongress, der zum fünfzehnten Mal stattfindenden, von Prof. Schmiegel aus Bochum ins Leben gerufenen interdisziplinären Fortbildungsveranstaltung für Onkologen, präsentierten hervorragende Referenten die neuesten Entwicklungen in der gastrointestinalen Onkologie. Dabei wurde auch eine Sitzung *HIPEC: Pro-Contra* abgehalten. Der Nestor der HIPEC in Deutschland, Prof. Piso (Regensburg) im Dialog mit Prof. Seufferlein (Ulm), Chirurg vs. Gastro-Onkologe.

Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC), von Prof. Sugarbaker (Washington) entwickelt, ist ein intraoperatives Verfahren, bei dem mit einer 42 °C warmen Chemotherapieslösung der Bauchraum zum Zweck der Tumorzellzerstörung bei Peritonealkarzinose gespült wird. Meist erfolgt diese Behandlung auf die möglichst vollständige operative Entfernung aller Peritonealkarzinoseherde (Peritonektomie, zytoreduktive Therapie) und des Primärtumors.

Doch klappt das in der Praxis? – Genau das war die Frage, an der sich die Geister schieden. Prof. Piso meint: im Prinzip ja! Und er zitierte aus dem *New England Journal of Medicine* 2018 eine randomisierte Phase III Studie aus den Niederlanden: beim peritoneal metastasierten Ovarialkarzinom betrug das mediane Gesamtüberleben bei der Gruppe der nur zytoreduktiv operierten Patientinnen 33,9 Monate, während es bei den zusätzlich zur zytoreduktiven Operation mit Cisplatin-HIPEC Behandelten bei 45,7 Monaten lag. Aber Prof. Seufferlein konterte mit einer ebenfalls randomisierten Phase III Studie (Prodige 7) von 2018: die zur Operation zusätzliche Oxaliplatin-HIPEC verbesserte das mediane Gesamtüberleben (ca. 41 Monate) von Patienten mit peritoneal metastasiertem kolorektalen Karzinom (KRK) nicht.

Nach heutiger Sicht, so Prof. Piso und die Assoziation Chirurgische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, muss man konstatieren, dass die Grundhypothese für die Studie beim KRK, entstanden vor rund 10 Jahren, zu optimistisch bezüglich der HIPEC war. Auch weiß man heute, dass das Oxaliplatin hinsichtlich der Toxizität zu hoch dosiert, aber im Hinblick auf die Wirkung mit 30 Minuten zu kurz gegeben wurde. Und während in vitro etwa für das häufig bei der HIPEC von KRK eingesetzte Mitomycin C (MMC) und auch für das Cisplatin eine Wirkverstärkung durch Hitze nachgewiesen ist, gibt es diesen Effekt bei Oxaliplatin nicht. Dann war die Histologie, die Begleittherapie und der RAS-Status in den Behandlungsarmen unterschiedlich – und auch der PCI.

Peritoneal-Karzinose-Index (PCI): Dieser Index beschreibt die Ausbreitung der Peritonealkarzinose im Abdomen und die Peritonealkarzinoseknotengröße. Das Abdomen wird dabei in 9 Regionen aufgeteilt, zusätzlich das Ileum und Jejunum jeweils in oberes und unteres unterschieden. Für jeden Bereich wird die Tumorgöße bepunktet: 0 = kein Tumor sichtbar, 1 = Tumor bis 0,5 cm, 2 = Tumor bis 5 cm, 3 = Tumor > 5 cm oder konfluierender Tumor, sodass sich in der Summe max. 39 Punkte ergeben. Eine HIPEC sollte aber, vor allem bei nicht muzinösem KRK, max. bei einem PCI von 15 durchgeführt werden, um Erfolg versprechend zu sein. Tatsächlich hatte auch die Subgruppe der Prodige 7-Patienten mit einem PCI 11-15 von der HIPEC profitiert.

An dieser Stelle hakte sich Prof. Seufferlein ein – und sah das Glas mindestens halb leer: 2003 publizierten Verwaal und Kollegen im *J Clinical Oncology* eine bahnbrechende randomisierte Phase III Studie über insgesamt 105 Patienten von 1998 bis 2001. HIPEC mit MMC und zytoreduktive Chirurgie zusätzlich zur Standardchemotherapie mit intravenös 5-FU/Folinsäure führte zu einer medianen Überlebenszeit von 22,3 Monaten gegenüber 12,6 Monaten nach der Standardchemotherapie allein. Eigentlich ein respektables Ergebnis, aber verglichen mit chemotherapeutischen onkologischen Studien waren die Patientengruppen klein und heute gibt es im Vergleich zur damaligen systemischen Standardchemotherapie effektivere systemische Therapien. Und in den weiteren Jahren, so die Kritik von Prof. Seufferlein, folgten zu wenig randomisierte Phase III Studien, sondern matched pair-Analysen, Registerstudien, Metaanalysen, retrospektive Analysen und Konsensus-Berichte. Im gleichen Zeitraum explodierten geradezu in der internistischen Onkologie – in Zusammenarbeit mit der pharmazeutischen Industrie – große Phase III Studien mit neuen systemischen Therapien.

Die randomisierte Phase III-Studie: Maß aller Dinge oder goldenes Kalb?

Zweifelsohne hat der aus dem Experiment abgeleitete Studienansatz des randomisierten Therapievergleichs seinen bestechenden Reiz: klare Aussagen, eng kontrollierte Bedingungen, hohe Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit. Aber genau das bedingt auch eine der Schwächen, z.B. kontrollierte Bedingungen: Patienten sind individueller als Mäuse und passen nicht alle in das Korsett vorgegebener quasi experimenteller Studienbedingungen. Genau genommen sind die Studienergebnisse somit nur bei Studienpatientengruppen reproduzierbar und nicht umsonst finden sich Abweichungen und größere Streuungen der Ergebnisse, wenn die Therapien in die *wahre Welt* übertragen werden. Chirurgie, also Operationen, sind bei aller Standardisierung deutlich individuellere Verfahren als eine systemische Chemotherapie. Während die global verfügbare systemische Chemotherapie pointiert ausgedrückt in vielen Aspekten einem Fließbandprozess ähnelt, entspricht die Chirurgie handwerklichem, in manchen Fällen künstlerischem Vorgehen. Das erklärt u. a. beispielsweise, dass systemische Chemotherapien viel leichter an einer großen Zahl an Patienten getestet werden können als die Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC.

Weil die Chirurgie eine viel individuellere Behandlungsmethode ist, haben sich in ihrer langen Tradition auch andere Methoden des Erkenntnisgewinns und der Therapieoptimierung entwickelt, z. B. Kohorten- und Registerstudien.

Ferner, betrachtet man einmal mit etwas Abstand, wie generell weltweit und individuell Entscheidungen getroffen werden: Die wenigsten Entscheidungen außerhalb der medizinischen Welt werden randomisiert Phase III-mäßig getroffen. Machen wir etwas grundsätzlich falsch? Ist das ein Angriff auf die Phase III-Studie? Nein, aber man wird sich ihrer Bedeutung, eben ihrer auch nur relativen Bedeutung bewusst. Insofern sind populationsbasierte Kohortenstudien, wie die im *Int J Colorectal Dis* 2018 von Prof. Piso und seiner Gruppe, sehr verdienstvoll. Bei insgesamt 370 Patienten mit Peritonealkarzinose kolorektalen Ursprungs erzielte die zytoreduktive Chirurgie mit HIPEC ein medianes Überleben von 41,6 Monaten, verglichen mit Chirurgie und Chemotherapie (24,0 Monate), Chemotherapie allein (14,1 Monate), Chirurgie alleine (11,4 Monate) und best-unterstützender Behandlung (7,9 Monate).

Und die Nebenwirkungen?

Auf diese ging Prof. Seufferlein anhand der Prodiges 7 Studie ein: Bei der 30-Tages-Morbidität gab es für die intra-abdominellen schweren Komplikationen (Grad 3 und 4) keinen signifikanten Unterschied zwischen der HIPEC- vs. nicht-HIPEC-Gruppe. Tatsächlich scheint sich auch das gesamte chirurgische Management – sogar ohne ausschließlich randomisierte Studien – über die Jahre verbessert zu haben: Verwaal gab 2003 noch eine Mortalität von 8 % für die Kombination zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC an. Prof. Piso berichtete im Deutschen Ärzteblatt 2011 von einer Letalität, die anderen großen chirurgischen Eingriffen vergleichbar sei, im Regelfall zwischen 0–6 %, liege in erfahrenen Zentren mit Behandlung von mehr als 100 Patienten unter 3 %. Eine Übersicht von Foster et al. in *JAMA Network Open* vom Januar 2019 kommt bei 1.822 Patienten mit zytoreduktiver Chirurgie und HIPEC aus den USA zum gleichen Schluss: 6,8 % Reoperationen, 5,4 % oberflächliche Wundinfektionen, 1,7 % tiefe Wundinfektionen, 7,2 % Organkomplikationen wie Anastomoseninsuffizienzen, tiefe Abszesse, 1,1 % Mortalität.

Wie sind die Ergebnisse bei Peritonealkarzinose anderer abdomineller Karzinome?

Dieser Aspekt wurde bei GI-Oncology nicht angesprochen, sondern man konzentrierte sich auf das Hauptindikationsfeld Peritonealkarzinose von KRK. Zusammengefasst: Patienten mit Pseudomyxoma peritonei, Adenokarzinom des Dünndarmes, Neuroendokrinen Karzinomen des Dünndarmes, peritonealem Mesotheliom und peritoneal metastasiertem Magenkarzinom können in unterschiedlichem Maß unter bestimmten Bedingungen von einer zytoreduktiven Therapie und HIPEC profitieren, während beide Maßnahmen beim synchronen wie auch metachron peritoneal metastasierten Pankreaskarzinom keinen Stellenwert haben.

Zytoreduktive Chirurgie durchführen: Bei begrenzt peritoneal metastasiertem KRK kann ein medianes Überleben von ca. 42 Monaten erreicht werden. PCI intraoperativ erfassen.

Zytoreduktive Chirurgie mit HIPEC kombinieren: Populationsbasierte Kohortenstudie ergab für die Kombination das beste Ergebnis bei peritoneal metastasiertem KRK (medianes Überleben 42 Monate) im Vergleich zu Chirurgie, Chemotherapie und deren Kombination.

HIPEC mit wirksamem Chemotherapeutikum durchführen: kein Oxaliplatin mehr, beim KRK: MMC über 90 Minuten (25–35 mg/m² Körperoberfläche)

Tipp: Früh an die Option zytoreduktive Chirurgie und HIPEC denken: etwa in der Tumorkonferenz, als grundsätzliche Option und aus OP-technischen Gründen zur raschen Re-OP oder Zentrums-Weiterleitung für eine solche, bevor postoperative intensive Verklebungen eine Re-OP erschweren.

Autor:

PD Dr. med Gerhard Leder, Vize-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie e.V.
Mitglied der Assoziation Onkologische Chirurgie und der Arbeitsgemeinschaft für Colo-Proktologie der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Abt. für Allgemein-, Viszeralchirurgie und Unfallchirurgie
Katharinen-Hospital, Obere Husemannstr. 2, 59423 Unna
E-Mail: g.leder@hospitalverbund.de

Save the date: 20.09. bis 21.09.2019 – IX. Hyperthermie-Kongress der DGHT e.V.