

Therapie des peritonealen Mesothelioms: zytoreduktive Chirurgie plus hypertherme, intraoperative extrakorporale Chemotherapie (HIPEC)

ZUSAMMENFASSUNG

Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit hyperthermer intraoperativer extrakorporaler Chemotherapie (HIPEC) und anschließender Chemolavage ist eine gängige Behandlungsmöglichkeit bei Peritonealkarzinose. Um die nach dem Protokoll von Sugarbaker zusammengesetzte hypertherme Zytostatikallösung wirkungsvoll einzusetzen, wird sie mithilfe einer Perfusions-technik über einen definierten Zeitraum an alle Quadranten des Abdomens herangeführt und wieder abdrainiert.

Über die Hyperthermie sind toxische Effekte, synergistische Effekte und Nebeneffekte zu erreichen. Wir unterscheiden zwischen einer offenen und geschlossenen Spülung. Die Perfusion erfolgt nach dem Vorlegen der zuführenden und abführenden Kanülen über eine Heat-up-Phase, der eigentlichen Perfusion in Hyperthermie und dem anschließenden Ausspülen der Lösung aus dem Peritonealraum. Das Perfusionssystem mit den einzelnen Komponenten wird über zwei Rollerpumpen bedient, die Überwachung der Temperatur erfolgt über dementsprechende Module.

Wir berichten über die Behandlung von vier Patienten mit peritonealem Mesotheliom mit dieser Kombinationsmethode. Bei der Therapie, welche zu längeren tumorfreien Intervallen führt, kann es zu bestimmten Begleitsymptomen kommen. Um eine Kontamination der Behandelnden mit dem Zytostatikum zu vermeiden, sind bei der Perfusion wichtige sicherheitstechnische Kautelen einzuhalten.

SCHLÜSSELWÖRTER

HIPEC, Tumorreduktion, intraperitoneale Chemotherapie, Perfusionstechniken, Coliseum-Technik

SUMMARY

Cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is a proven therapeutic approach for the treatment of peritoneal carcinosis. One moda-

lity of perfusion is the protocol according to Sugarbaker. To achieve a sufficient cytotoxic effect, this perfusion is carried out hyperthermic above body temperature. The chemotherapy includes toxic, synergistic but also side effects. Within the surgical approach an open and closed abdominal technique exists.

The hyperthermic perfusion starts after a heating-up phase of the abdominal cavity, afterwards the cytotoxic agent is spilled and the abdominal cavity rinsed to avoid residual amounts of chemotherapeutics. The perfusion system requires two roller pumps for sufficient supply and drainage of the agent and several temperature modules to avoid temperature-associated side effects.

We report on four patients with peritoneal mesothelioma in which the described combined method was performed. This therapy can provide longer remission times in certain patients. To avoid occupational exposure of the attending persons to cytotoxic agents safety measures are required.

KEY WORDS

HIPEC, cytoreduction, intraperitoneal chemotherapy, perfusion modalities, coliseum technique

Einleitung

Das sehr seltene maligne peritoneale Mesotheliom ist eine eigene Tumorentität (häufig vom Ovar ausgehend) und wird erst spät diagnostiziert [1].

Die operative Tumorreduktion mit simultaner intraoperativer intraperitonealer Chemolavage nach Sugarbaker [2], ergänzt durch eine fünf Tage andauernde postoperative intraabdominelle Chemolavage zur Remissionsinduktion, wird bei ausgewählten Patienten zunehmend durchgeführt.

In dem Zeitraum zwischen 2004 und 2006 haben wir vier Patienten mit peritonealem Mesotheliom im Alter von 38 bis 52 Jahren mit dieser kombinierten Methode behandelt.

Die Abteilung Kardiotechnik wurde jeweils in die Operationsplanung rechtzeitig mit einbezogen. Die Methode wurde sukzessive verbessert und unser Aufbau wurde der optimalen Behandlung angepasst.

Die Perfusion wurde nach dem Protokoll nach Sugarbaker [2] durchgeführt. Dieser beschrieb eine 90-minütige hypertherme Perfusion der Zytostatikallösung mit 42 °C. Die Zytostatikallösung bestand aus Mitomycin 7 mg/m², Doxorubicin 50 mg/m², Cisplatin 50 mg/m². Um eine ausreichende Menge Perfusionslösung zur Verfügung zu haben, wurden die Medikamente in unserer Klinik in drei Liter 0,9%-Kochsalzlösung eingebracht.

Die toxischen Effekte der Hyperthermie bewirken intrazelluläre DNA-Veränderungen, eine Denaturalisierung von Eiweißen und eine Induktion der Apoptose (programmierter Zelltod). Synergistische Effekte durch die Hyperthermie bewirken bei einer linearen Steigerung der Temperatur von 39 °C auf 42 °C eine Zunahme der Penetration der Wirkstoffe von 0,4 auf 3 mm. Als Nebeneffekt ist eine Zunahme der systemischen Körpertemperatur beschrieben.

Wir unterscheiden zwischen einer offenen und geschlossenen Spülung. Die offene Spülung hat den Vorteil, dass die Zytostatikallösung mithilfe der Hand eines Chirurgen besser verteilt werden kann. Allerdings kann es hier zu Temperaturverlust und vermehrter Aerosolentwicklung kommen. Bei der geschlossenen Spülung beobachteten wir einen unkontrollierten Flüssigkeitsverlust über Nahtstellen.

In unserer Klinik hat sich bei der Operationstechnik die offene Spülung in sog. „Coliseum-Technik“ (der Aufbau erinnert an ein römisches Kolosseum) unter Zuhilfenahme eines am Tisch befestigten Expanders durchgesetzt (Abb. 1).

Neben der von uns beschriebenen Kombinationstherapie beim peritonealen Mesotheliom findet die Methode auch bei der Peritonealkarzinose von Magen-, Dick-

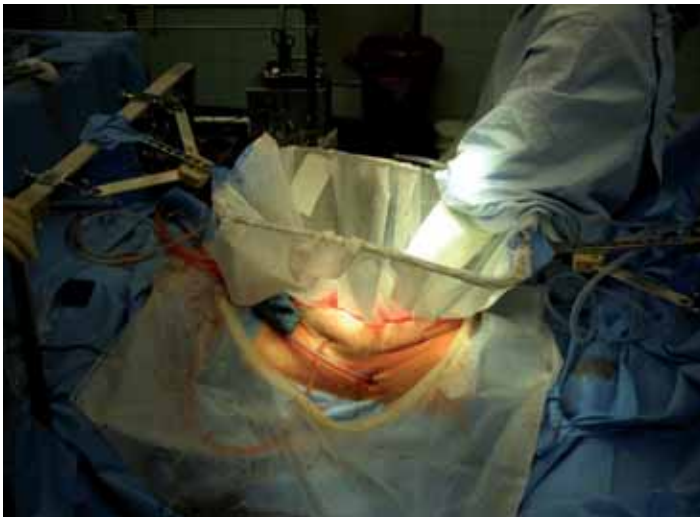


Abb. 1: Darstellung des Operationssitus mit der Coliseum-Technik

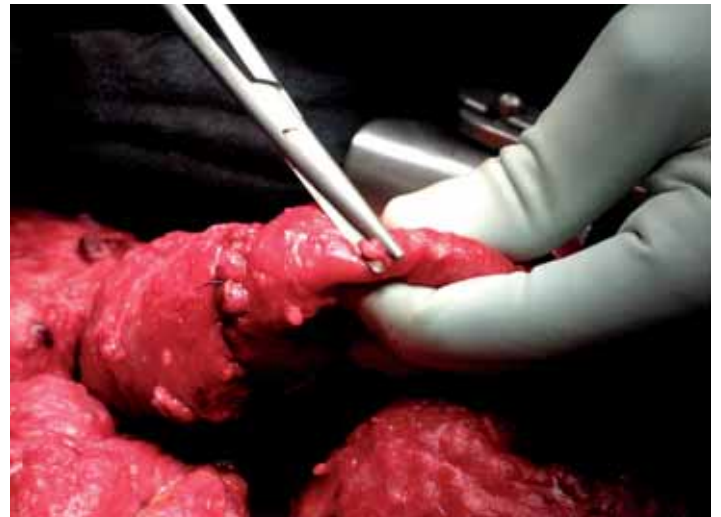


Abb. 2: Zytoreduktive Chirurgie der Peritonealkarzinose

darm- und Ovarialkarzinomen sowie beim Pseudomyxom Anwendung [3, 4].

DURCHFÜHRUNG UND METHODE

Die abdominelle Patientenabdeckung erfolgt zusätzlich mit einer Auffangringfolie, wie sie in der Gynäkologie Anwendung findet, um den eventuellen späteren Flüssigkeitsverlust zu minimieren.

Nach der Peritonektomie und dem zyto-reduktiven chirurgischen Vorgehen (Abb. 2) werden die abführenden Drainagen sowie die zuführende „Kanüle“ perkutan vorgelegt.

Danach erfolgt der Aufbau der Ringfolie in „Coliseum-Technik“ (s. Abb. 1). Hierzu

wird unter Zuhilfenahme eines am Operationstisch angebrachten Expanders die in das Abdomen eingelegte Ringfolie wie ein Kamin in die Höhe gezogen und an einem Metallring, welcher zwischen den Expandern angebracht ist, befestigt. Hierdurch wird der Flüssigkeitsverlust weitgehend reduziert und der Chirurg hat die Möglichkeit, mit der Hand die Zielgebiete zu erreichen.

Der Zulauf erfolgt über einen Sumpfsauger mit Plastikspitze. Für den Abfluss benutzen wir 28-Fr.-Thoraxdrainagen. Diese verbleiben postoperativ im Abdomen, um die anschließende, über fünf Tage andauernde Lavage auf Station zu ermöglichen.

Nach dem Anschluss der zu- und abführenden Drainagen über den Zirkulationskreis an die Rollerpumpe einer herkömmlichen Herz-Lungen-Maschine erfolgt eine 10-minütige Spülung mit NaCl 0,9 % + 2500 IE Heparin unter Hyperthermie, um das Abdomen zu erwärmen (sog. „Heat-up-Phase“) (Abb. 3).

Nach der Heat-up-Phase sollte die Temperatur am rückführenden Schenkel 41,5 °C betragen.

Anschließend wird der größte Teil dieser NaCl-0,9%-Lösung aus dem System entfernt, während gleichzeitig die vorab angewärmte Zytostatikallösung in das Hartschalenreservoir eingebracht wird. Die Zusammensetzung der Zytostatikallösung und die Durchführung der Perfusion erfolgt nach dem Sugarbaker-Protokoll [2]. Hierzu verwenden wir einen Beutel mit drei Liter NaCl 0,9%, in dem die beschriebenen Medikamente gelöst sind. Übergangslos beginnt dann die eigentliche Perfusion mit dem Chemotherapeutikum. Diese wird über 90 Minuten durchgeführt. Die Temperatur der Zytostatika-Spüllösung liegt zwischen 42 °C und 42,5 °C und wird über zwei Heat-Exchanger konstant aufrechterhalten. Um die Temperatur auf diesem Niveau zu halten, sind unserer Erfahrung nach zwei Heat-Exchanger notwendig (Abb. 4). Die Temperaturmesspunkte liegen am abführenden und zuführenden Schenkel des Zirkulationskreises. Das Spül- bzw. Perfusionsvolumen beträgt zwischen 600 ml/min und 800 ml/min.

Eine Druckkontrolle ist eigentlich nicht erforderlich, da bei der offenen Spülung die Gefahr eines intraabdominellen Druckanstiegs nicht gegeben ist.

Um eine gute Drainage aus dem Abdomen zu ermöglichen, wird ein leichter Sog

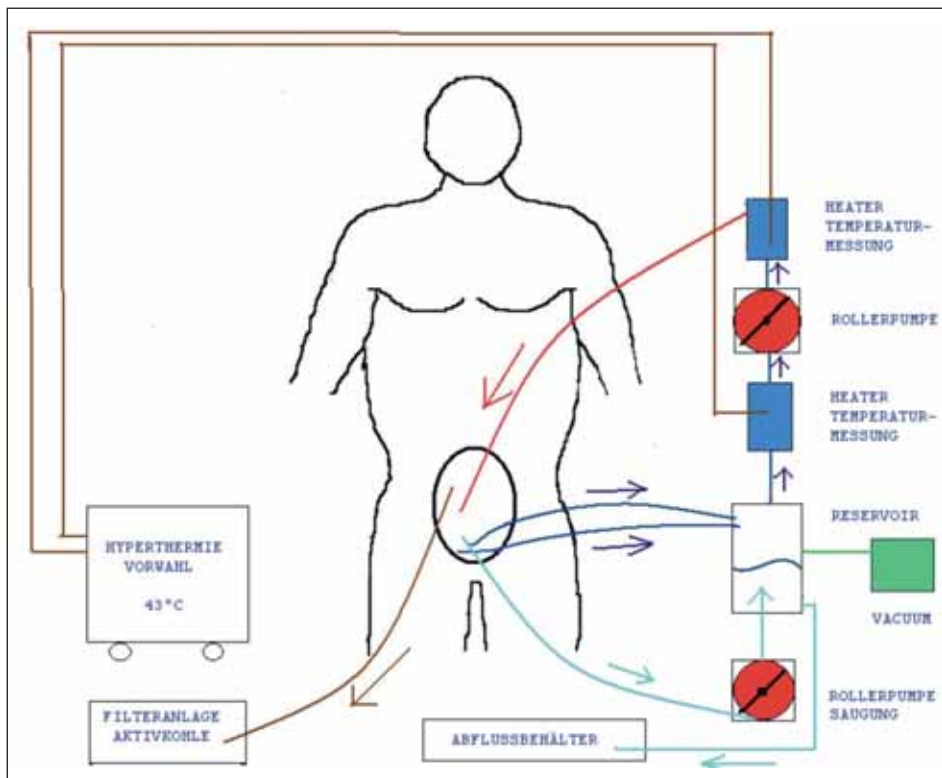


Abb. 3: Schematischer Aufbau der Perfusion



Abb. 4: Modifizierte Herz-Lungen-Maschine mit zwei Wärmetauschern

an das Reservoir angelegt. Die eventuell über den Wundrand austretende Spüllösung kann bei Bedarf mit einem Sauger abgeleitet und dem Reservoir zugeführt werden.

Während der Perfusionsphase kommt es zum Anstieg der Körper- und Bluttemperatur. Durch gekühlte Infusionen kann dieser Temperaturanstieg vermindert werden. Unter der Hyperthermie muss verstärkt die Kreislaufsituation des Patienten beobachtet werden.

Materialbedarf

- 2 x Rollerpumpenmodule
- 1 x Temperaturmodul mit mind. 2 Temperaturmessplätzen
- 1 x Hartschalenreservoir
- 2 x Heat-Exchanger
- 1 x Druckkontrolle
- 2 x Thoraxdrainagen 28 Fr.

- 1 x Sumpsucker mit Plastikspitze
- 1 x Siliconlinie
- 1 x Saugerlinie + Handsauger
- 1 x 3/8"- bis 1/4"-Kreissystem
- 1 x Vacuumverbindungsline

ERGEBNISSE UND SCHLUSSFOLGERUNG

Bei der Nachuntersuchung der vier Patienten waren drei nach 24, 18 bzw. 6 Monaten nach der Kombinationsbehandlung rezidivfrei. Bei einem Patienten war 16 Monate postoperativ ein Rezidiv festzustellen. Als Nebenwirkungen der Behandlung haben wir die typischen Symptome einer systemischen Chemotherapie wie Appetitlosigkeit, Haarausfall und Leukopenie beobachtet. Ein Patient litt postoperativ unter einem chronischen Subileus, der konservativ behandelt wurde.

Die in diesem Artikel beschriebene Therapie führt zu einer höheren Gewebepenetration gegenüber einer systemischen Thera-

pie, zu einer Zerstörung freier Tumorzellen, zu einer homogenen Verteilung der Zytostatikalösung in allen Quadranten und zu längeren tumorfreien Lebensintervallen.

Aus Gründen des Arbeitsschutzes müssen einige wichtige Regeln beachtet werden.

Um eine Kontamination der unmittelbar beteiligten Personen zu vermeiden, muss die Patientenabdeckung sorgfältig und sicher angebracht werden. Das zusätzliche Anbringen einer Ringfolie wirkt sich vorteilhaft aus, da hierdurch eventuelle Flüssigkeitsverluste aufgefangen werden. Die anwesenden Personen im OP-Saal sollten partikelfiltrierende (P2, P3) Masken, doppelte Handschuhe, Schutzbrillen und verstärkte, flüssigkeitsundurchlässige Mäntel tragen. Da sich durch die Hyperthermie Aerosole bilden können, sollte die Absauganlage im OP auf höchster Stufe betrieben werden. Zusätzlich gibt es noch die Möglichkeit, direkt über dem OP-Gebiet einen steril angebrachten Absaugrüssel zu installieren.

Das kontaminierte Material muss über die Apotheke entsorgt werden. Hierzu müssen von der Apotheke besonders gekennzeichnete Behältnisse bereitgestellt werden.

LITERATUR

- [1] Nonaka D, Kusamura S, Baratti D et al: Diffuse malignant mesothelioma of the peritoneum: a clinicopathological study of 35 patients treated locoregionally at a single institution. *Cancer* 2005; 104: 2181–2188
- [2] Sugarbaker PH, Averbach AM, Jacquet P, Stuart OA, Stephens AD: Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) with mitomycin C. *Surg Technol Int* 1996; 5: 245–249
- [3] Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P: Hyperthermic intraperitoneal chemo-perfusion in the treatment of locally advanced intraabdominal cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 1006–1015
- [4] Totkas S, Schneider U, Schlag PM: Chirurgische und multimodale Therapie des Pseudomyxoma peritonei. *Chirurg* 2000; 71: 869–876

Gernot Hipp
Herz- und Gefäßchirurgie – Kardiotechnik
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
70376 Stuttgart