

Publikation für die Zeitschrift 'Integrative Onkologie'

April, 2003-04-09

Integrative Therapiekonzepte in der onkologischen Chirurgie

Dr. med. Herwart Müller

Abteilung chirurgische Onkologie,
Carl von Hess – Krankenhaus, Hammelburg
Ofenthaler Weg 20, 97762 Hammelburg
E-mail: h.mueller@klinik-hammelburg.de

Einleitung

Einer der wesentlichsten Aspekte onkologischer Chirurgie ist die Entfernung eines Großteils von proliferierenden malignen Zellen, die die Möglichkeit besitzen, Metastasen zu bilden. Allerdings existieren heutzutage genügend Hinweise darauf, dass die operative Intervention per se bereits eine solche Metastasierung promoviert. Vor diesem Hintergrund ist es notwendig, integrative Konzepte zu entwickeln bzw. bereits bestehende weiter zu entwickeln, um das Risiko der Tumorprogression durch Operation zu vermindern und damit den Benefit für den Patienten zu maximieren.

Im Falle des Bestehens von Fernmetastasen ist es notwendig, alle zur Verfügung stehenden Möglichkeiten für den Patienten kooperativ auszunutzen, um ein Höchstmaß an Effizienz erreichen zu können. Wesentliche Beispiele für die Entwicklung neuer kooperativer Therapiekonzepte sind hier die regionale Chemotherapie in Form isolierter Perfusionstechniken als Induktionstherapie inoperabler Primärtumore bzw. die intraoperative Chemotherapie nach multiviszeraler Resektion.

Immunologische Problematik der onkologischen Chirurgie

P. Sugarbaker, wohl derzeit einer der erfahrensten und angesehensten onkologisch tätigen Chirurgen und Entwickler spezifischer Operationstechniken zur Behandlung der Peritonealkarzinose, präzisierte 1988 die Situation der onkologischen Chirurgie mit dem Satz: 'It is what the surgeon does not see that kills the patient.' Es bestehen spezifische Probleme, die die Resektion eines malignen Tumors nicht nur aus Gründen der postoperativen Komplikationsrate durchaus für den Patienten zu einem Risiko für Leib und Leben werden lassen, und mag der Tumor dabei noch so klein und in einem noch so frühen Stadium sein. Das Risiko der Tumorprogression, bedingt durch einen operativen Eingriff ist auf folgende Mechanismen zurückzuführen (2, 3,4):

- Abschwemmen von Tumorzellen in die Zirkulation durch physische Manipulation am Tumor
- Reduktion des Niveau an Tumor-abhängigen antiangiogenetischen Faktoren
- Freisetzung von für die Wundheilung notwendigen Wachstumshormonen
- Reduktion des Immunniveaus, bedingt durch den Trauma-assoziierten Stress

Durch die oben erwähnten Mechanismen ist ein Wachstum von Vorbestehenden Mikrometastasen erklärbar, insbesondere durch die exzessive Freisetzung von Wachstumshormonen, die für die Wundheilung notwendig sind, in Verbindung mit der Verminderung des Niveau an antiangiogenetischen Faktoren, die von dem Tumor abgegeben wurden. Bei vielen Patienten mit malignen Tumoren können Tumorzellen in der Blutzirkulation nachgewiesen werden und die Zahl dieser zirkulierenden Zellen steigt in der postoperativen Situation an (5). Tierversuche konnten auch nachweisen, dass nach Resektion des Primärtumors erhöhte Spiegel an Wachstumsfaktoren und erniedrigte Spiegel an antiangiogenetischen Faktoren zu einer deutlichen Zunahme der Fernmetastasen führen(6,7).

Dass ein Primärtumor lange Zeit wachsen kann ohne dass gleichzeitig Fernmetastasen entstehen, kann ebenso nur über die Existenz eines zellulär bedingten Immunsystems erklärt werden wie die Tatsache, dass bei vielen Patienten abgeschwemmte Tumorzellen in anderen Organen, wie z.B. dem Knochenmark,

nachgewiesen werden können, ohne dass diese Patienten jemals Metastasen entwickeln (8). Diese Fakten weisen auf die Fähigkeit des Immunsystems hin, unter günstigen Bedingungen verbliebene Tumorzellen zu eliminieren, auch wenn es nicht fähig war, die Entstehung eines Primärtumors zu verhindern (9).

Veränderungen in der chirurgischen Technik und Strategie, einhergehend mit einer stärkeren oder schwächeren Immunsuppression, sind entsprechend verbunden mit einem höheren oder niedrigeren Risiko der Entstehung von Rezidiven und Metastasen (10). So ist zum Beispiel die Notwendigkeit zur Verabreichung von Blutkonserven ein wohl dokumentierter perioperativer Risikofaktor für die Tumorprogression. So haben mehr als 30 Studien positive Korrelation von der Verabreichung von Bluttransfusion und der Häufigkeit der Entstehung von Metastasen aufzeigen können, unabhängig von anderen Faktoren, wie z.B. der Komplikationsrate (11,12). Als weitere negative Faktoren für eine operationsbedingte Immunsuppression und das damit verbundene Risiko der indirekten Tumorprogression, konnten die Vollnarkose sowie eine zweischrittige Operationsstrategie, wie z.B. bei Kolonkarzinom-Resektionen, dokumentiert werden (13,14).

Die vorliegenden Daten belegen eindeutig die Notwendigkeit zur Verbesserung nicht nur der Operations-Technik, sondern auch der Strategie, um das Ausmaß des operationsbedingten Traumas und der damit verbundenen Immunsuppression vermindern zu können. Die Vermutung eines jeden guten Operateurs, dass die Patienten, die sich nach einem operativen Eingriff schnell wieder erholen ohne jegliche Komplikation auch den besten Langzeitverlauf nehmen werden, findet hier seine Bestätigung. So liegt es an den onkologisch tätigen Chirurgen, entsprechende Strategien zu entwickeln, das Ausmaß des Operationstraumas, z.B. durch Einsatz spezifischer Immuntherapeutika, zu vermindern, um das Risiko der indirekten operationsbedingten Tumorprogression minimieren zu können. Auch wird es notwendig sein, durch intraoperativen Einsatz von Zytostatika die Zahl der versprengten Tumorzellen zu verkleinern bzw. die bereits in die Zirkulation gelangten Tumorzellen zu inaktivieren, um ein Anwachsen wirksam verhindern zu können (15).

Grundsätze regionaler Chemotherapie

Der Prozess der Absiedlung von Tumorzellen vom Primärtumor zu anderen Körperregionen und Organen ist nicht gleichmäßig auf den Körper und sein Gefäß – und Lymphsystem verteilt. Es findet sich eher eine Dominanz der Region um den Primärtumor. Daraus ergibt sich zumindest ein theoretischer Vorteil in der regionalen Applikationsform, sofern man die Zytostatika auf die betroffene bzw. am meisten gefährdete Region begrenzt. So besitzt eine regional angewendete Chemotherapie nicht nur den Vorteil, eine maximale Effizienz der Therapie in einer bestimmten Körperregion erzielen zu können, wie es z.B. bei einer Induktionstherapie erforderlich ist, um Operabilität der Tumorformation erreichen zu können, sondern auch die Möglichkeit, einen effektiven Schutz in einer bestimmten Körperregion aufzubauen, wie es bei einer adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion der Fall ist. Während Beispiele für die Effizienz regionaler chemotherapeutischer Behandlungsmaßnahmen als Induktionstherapie in diesem Artikel später behandelt werden, sollen hier nur die Arbeiten von M. Kemeny et al. und N. Kemeny et al. erwähnt werden als hervorragende Exponenten für eine regionale Chemotherapie als effektive, adjuvante Behandlungsmaßnahme(16,17). Beide prospektiv randomisierten Studien konnten einen deutlichen Überlebensvorteil einer regionalen adjuvanten

Chemotherapie nach vollständiger Resektion colorektaler Lebermetastasen aufzeigen gegenüber einer alleinigen systemischen Behandlung mit den gleichen Zytostatika.

1. Dosis – Wirkung- Verhalten von Zytostatika

Klopp et al. begannen im Jahre 1950 erstmals zytostatisch wirksame Substanzen in die Arterien zu infundieren, die den Tumor mit Blut versorgen, zum einen um die Effektivität der Behandlung zu verbessern, zum andern um die systemische Nebenwirkungsrate zu verringern (18). Seit der fundamentalen Arbeiten von Collins et al. im Jahre 1982 besteht eine allgemeine Akzeptanz für die Tatsache, dass Zytostatika eine steile Dosis-Wirkungskurve besitzen: Dies bedeutet, dass bei einer relativ geringen Steigerung der Chemotherapeutika Konzentration am Wirkungsort eine relativ hohe Verbesserung der Wirksamkeit erzielt werden kann (19,20). Diese Tatsache hat entsprechend zwei verschiedene Auswirkungen; zum einen führt eine Erhöhung der Zytostatika – Konzentration in dem infundierten Organ oder Körperbereich zu einer entsprechenden Steigerung der Tumorzellzerstörung und zum anderen kann, sofern ein geringerer Anteil der Zytostatikamenge in das systemische Compartment übertritt, die Rate an systemischen Nebenwirkungen reduziert werden (Abb. 1)(21).

Basierend auf dieser Dosis-Wirkungskurve ergeben sich die Ziele einer regional angewendeten Chemotherapie also folgendermaßen (19,21):

- Steigerung der lokalen Effektivität durch Erhöhung der regionalen Konzentration
- Verminderung systemischer Nebenwirkungen durch Verminderung der systemischen Exposition
- im Falle, dass eine systemische Toxizität nicht vermieden werden muss, erscheint die Möglichkeit einer kombinierten regional / systemischen Behandlung gegeben zu sein.

In den letzten Jahrzehnten konnte das Armamentarium der regionalen Chemotherapie wesentlich erweitert werden. So besteht heute nicht nur die Möglichkeit der intracavitären Applikation wie z.B. der intraperitonealen oder intrapleurale Chemotherapie, sondern auch verschiedene Varianten der selektiven oder superselektiven Infusion in die Arterien tumortragender Organe und die Möglichkeit zur hochkonzentrierten Therapie bestimmter Körperregionen mittels isolierter Perfusion.

2. Intraperitoneale Chemotherapie

Bei Applikation von Zytostatika in die Peritonealhöhle ergibt sich zumeist ein hoher Konzentrationsvorteil, da die Diffusion des Therapeutikums aus dem Peritoneum im Allgemeinen langsam vonstatten geht im Vergleich zu einer hoher Eliminationsrate (Ganzkörper-Clearance). So ist es leicht nachzuvollziehen, dass der höchste Benefit einer intraperitonealen Anwendung dann erzielt werden kann, wenn die Absorption aus der Peritonealhöhle gering und die Eliminationsgeschwindigkeit hoch ist (22).

Die intraperitoneale Chemotherapie eignet sich nicht nur zur Erreichung einer schnellen Verbesserung der Gesamtsituation im Falle eines ausgeprägten Aszites als Palliativmaßnahme, sondern insbesondere auch als adjuvantes Behandlungskonzept bei Tumoren mit einer dominanten, bisweilen sogar alleinigen peritonealen Aussaat, wie z.B. dem Ovarialkarzinom. Die Effizienz einer solchen

Applikationsform wurde von Alberts et al. 1999 in einer prospektiv randomisierten Studie bei Patienten mit peritoneal metastasiertem Ovarialcarcinom und minimalem Tumorrest (< 2 cm) im Vergleich mit einer konventionellen systemischen Chemotherapie dokumentiert (23) Dabei lag der mediane Überlebensvorteil einer i.p. Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid und Cisplatin 8 Monate gegenüber einer Verabreichung der gleichen Medikamente intravenös. Diese Daten fanden ihre Bestätigung 2001 in einer groß angelegten Intergroup Studie unter Verwendung der Chemotherapeutika-Kombination Paclitaxel / Carboplatin mit einem medianen Überlebensvorteil von 28 vs. 22 Monate gegenüber dem iv-Arm (24).

3. Intraarterielle Chemotherapie

Eine intraarterielle Zytostatikainfusion entspricht in etwa einer systemischen Chemotherapie allerdings mit dem Vorteil eines hohen First-Pass Effektes. Das bedeutet, dass die regionale Exposition des Chemotherapeutikums während der Infusion am höchsten ist. Sobald das Medikament aus dem infundierten Organ oder der Körperregion in den Körperkreislauf übertritt, unterliegt es den gleichen Verteilungs- und Exkretionsmechanismen wie bei einer intravenösen Applikation. Daraus ergibt sich die Möglichkeit zur Maximierung des Behandlungsvorteils unter folgenden Bedingungen (25,26):

- Das Medikament sollte in hohen Konzentrationen infundiert werden und möglichst in dem infundierten Gewebe adhärent bleiben.
- Zur Erhöhung der intraarteriell erreichbaren Zytostatikakonzentration sind Arterien mit kleinem Gefäßdurchmesser und niedriger Flussrate am besten geeignet (Flow- Reduktion).
- Das Medikament sollte in hohem Maße in das Gewebe penetrieren und von den Tumorzellen aufgenommen werden.
- Das Zytostatikum sollte in kurzer Zeit metabolisiert oder inaktiviert werden, um die systemische Nebenwirkungsrate gering zu halten.

Seit Klopp et al. 1950 erstmals zytostatisch wirksame Substanzen intraarteriell infundierten, konnten durch Verfeinerung der Applikationstechnik weitgehend alle Regionen und Organe des menschlichen Körpers einer solchen Behandlungsform zugänglich gemacht werden (Tab.1)(27). Die einfachste Applikationsform ist die Infusion über angiographisch platzierte Katheter; allerdings stehen auch eine ausreichende Zahl an implantierbaren Kathetersystemen zur Verfügung mit dem Vorteil des sicheren Zugangsweges und der kontinuierlichen Zugänglichkeit, allerdings auch verbunden mit dem Nachteil der aufwendigeren, da operativen Insertionstechnik.

Die Effizienz regionaler Therapiemaßnahmen konnte am Beispiel colorektaler Lebermetastasen in mehreren randomisierten Studien belegt werden (Tab.2)(28-36). Bei bisher allen vorliegenden Arbeiten bestand ein Überlebensvorteil der regional behandelten Therapiegruppe im Vergleich zu einer systemischen Standardtherapie; allerdings war dieser Behandlungsvorteil nur einigen wenigen Studien auch statistisch signifikant.

4. Regionale Perfusionstechniken

Die Technik einer isolierten Perfusion bestimmter Körperteile wurde erstmals von Ryan et al. sowie Creech et al. im Jahre 1958 etabliert (37,38). Vorteil einer solch isolierten Perfusion ist die gleichmäßige Exposition einer bestimmten Körperregion mit extrem hohen Konzentrationen von Chemotherapeutika (Abb.2). Die Technik dieser Perfusionen konnte in den letzten Jahren zum einen auf verschiedene Körperregionen erweitert werden, wie z.B. die Thorax-, Abdominal-, oder Beckenregion, zum anderen erfuhr sie infolge Verbesserung der Katheter eine zunehmende Vereinfachung und Standardisierung. So ist heutzutage nur noch ein minimal invasiver Zugangsweg über die Leiste notwendig im Gegensatz zu der früher notwendigen Laparotomie z.B. für die Beckenregion. Dies führt letztlich zu einer Verminderung der Belastung für den Patienten und dementsprechend auch zu einer weiteren Verbreitung solcher Behandlungsmaßnahmen.

Am Beispiel der isolierten, hypoxischen Abdomenperfusion soll hier der pharmakokinetisch nachweisbare Behandlungsvorteil am Beispiel des Zytostatikums Treosulfan exemplifiziert werden (Abb. 3) (39). Diese Behandlungsform zeigte eine hohe Effektivität bei Patientinnen mit fortgeschrittenen und mehrfach vorbehandeltem Ovarialkarzinom. Dabei wurde bei akzeptabler systemischer Nebenwirkungsrate Treosulfan in einer Dosis von 2600 mg/m² als Teil einer Kombinationstherapie verabreicht. Die pharmakokinetischen Daten zeigen gegenüber dem systemischen Kompartiment in der oberen Körperhälfte einen Konzentrationsvorteil von 3,5 : 1 sowohl für die maximale Konzentration als auch für die Fläche unter der Kurve (AUC).

Beim Vergleich dieser Daten mit dem pharmakokinetischen Profil von Treosulfan unter Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzell-Support - hierzu wurde Treosulfan in einer Dosis von 10.000 mg/m² verabreicht – zeigt sich eine Verdopplung der Peak-Plasma-Konzentration (Abb.4). Die Fläche unter der Konzentrations-Kurve (AUC) ergab für beide Applikationsformen dieselben Werte, wobei jedoch bei regionaler Anwendung nur ein Viertel der Dosis im Vergleich zur systemischen Verabreichungsform verwendet wurde (40-42).

Kooperative Therapiestrategien

1. Intraarterielle Chemotherapie als Induktionstherapie inoperabler colorektaler Lebermetastasen

Etwa 60 – 70 % aller Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankten, entwickeln während ihres Lebens Lebermetastasen. Auch heute stellt die Leberresektion den einzig kurativen Behandlungsansatz dar, allerdings können nur etwa 15 – 20 % aller Patienten mit Lebermetastasen einer solchen Operation zugeführt werden (43). Auch wenn neue Substanzen wie Oxaliplatin oder Irinotecan die Möglichkeiten der Chemotherapie in den letzten Jahren erweitert haben, sind die Behandlungsergebnisse weit davon entfernt, als optimal bezeichnet werden zu können. Mit dem Ziel, einen größeren Prozentsatz der Patienten mit colorektalen Lebermetastasen einer Operation mit kurativer Intention zu führen zu können, wurde in der Abteilung für chirurgische Onkologie des Carl von Hess - Krankenhaus in Hammelburg eine spezielle intraarterielle Behandlungsform entwickelt, die die Möglichkeiten regionaler Chemotherapie optimiert in Form einer Induktionstherapie.

Über einen Katheter, angiographisch platziert in der Arteria hepatica propria, werden 5-Fluoruracil in hoher Dosierung circadian modifiziert als Dauerinfusion über 24 Stunden verabreicht. Nach Abschluss der Dauerinfusion erfolgt die Chemoembolisation von Melphalan als Zytostatikum und Lipiodol sowie Gel-foam als Embolisationsmittel (44 -48). Der Vorteil einer solchen kombinierten regionalen Chemotherapie besteht in

- der Verminderung der 5-Fluoruracil bedingten Nebenwirkungen durch circadiane Applikationsform
- der Modulation von 5-FU durch Leucovorin
- einem 'Targeting' der Tumorgefäße durch Lipiodol
- der Steigerung der lokalen Zytostatikakonzentration infolge Embolisation bedingter Blutflussreduktion

Nach zumeist zwei Zyklen dieser Induktionstherapie konnten von 131 behandelten Patienten mit multiplen und inoperablen, colorektalen Lebermetastasen 28 kurativ mittels Leberresektion operiert werden (Abb.5-8). Dies entspricht 21,4 % des Gesamtkollektives, wobei immerhin 57,3 % der Patienten bereits chemotherapeutisch vorbehandelt waren. Bei 17,8 der resezierten Patienten bestand histologisch bestätigt eine komplette Nekrose der Tumorformation, entsprechend einer Vollremission. Die operations-bedingte Morbidität war gering und damit, bei fehlender Mortalität, nicht höher als bei Resektion eines nicht vorbehandelten Klientel.

Die 2-Jahresüberlebenszeit der Patienten mit kurativer Resektion nach Induktionstherapie lag bei 75 % (Abb.9). Dies entspricht in etwa der Überlebensrate nach kompletter Resektion eines nicht vorbehandelten Kollektivs (49). Dies entspricht den Angaben der Literatur mit einer Induktionstherapie bei colorektalen Lebermetastasen, allerdings war die Resektionsquote mit 21,4 % deutlich höher als bei der Arbeitsgruppe um Bismuth, die eine Resektionsrate von 13,5 % berichteten.

2. Multiviszerele Resektion plus Peritonektomie plus Hypertherme Peritonealperfusion

Die Peritonealkarzinose stellt eine Ausbreitungsart solider Tumore dar, die mit einer raschen Progression verbunden ist und in den meisten Fällen innerhalb kurzer Zeit zum Tode des betroffenen Patienten führt. Deshalb wurde lange Zeit die Peritonealkarzinose als inkurabel eingeschätzt, auch weil alle Formen einer operativen Intervention mit teilweiser Abtragung von intraabdominellen Tumorformationen im Sinne eines 'Tumordebulkings' keinen, oder nur marginalen Einfluss auf das Fortschreiten der Erkrankung hatten.

In den letzten 2 Jahrzehnten hat P. Sugarbaker eine Technik entwickelt, die sehr wohl die Überlebensrate von Patienten mit einer Peritonealkarzinose verschiedener solider Tumore deutlich verlängern kann (50). Bei bestimmten Erkrankungen stellt diese Operationstechnik sogar einen kurativen Therapieansatz dar (51,52). Die Technik besteht in der vollkommenen Abtragung des Peritoneums unter teilweiser Mitresektion von Anteilen des Magens, Dünn- bzw. Dickdarms in Kombination mit einer intraoperativ verabreichten, intraperitonealen Chemotherapie. Die rationale Basis eines so aggressiven operativen Vorgehens besteht darin, dass die intraabdominellen Tumorformationen das Bauchfell sozusagen als

Wachstumsgrenze akzeptieren und nicht darüber hinaus in tiefere Gewebeschichten einwachsen. So lässt sich bei vielen und auch bereits sehr ausgedehnten intraabdominellen Tumorformationen dennoch durch vollständige Peritonektomie plus multiviszzerale Resektion eine zumindest makroskopische Tumorfreiheit erreichen.

Nun würden allerdings die intraoperativ versprengten Tumorzellen in den ausgedehnten Wundflächen des Bauchraums eine optimale Grundlage für weiteres Wachstum erfahren und so würde die Operation gleichzeitig die weitere Progression der Erkrankung bedingen. Der operativ erarbeitete Erfolg kann nur gesichert werden, wenn zytostatisch wirksame Substanzen am Ende einer solchen Operation in hoher Konzentration intraperitoneal in Form einer isolierten Perfusion verabreicht werden. Infolge der hohen lokalen Chemotherapie-Konzentration kommt es so zu einer 'Sterilisierung' des Bauchfelles (53 - 61).

Die relativ aufwendige Operationstechnik kann nur in wenigen spezialisierten Zentren ausgeführt werden. Die damit verbundene Morbidität (Pankreatitis, Dünndarmfistel, Anastomoseninsuffizienz und Infektion) liegt je nach Zentrum zwischen 25 und 50 %, wobei in der Literatur von einer operationsbedingten Mortalität zwischen 1,5 und 5 % berichtet wird (56 - 62).

In den letzten Jahren haben sich mehr und mehr Zentren auf diese Operationstechnik spezialisiert, womit insgesamt mehr Patienten einem solchen Therapieverfahren zugeführt werden können. Außerdem war es möglich, das Indikationsspektrum von zunächst nur dem Pseudomyxoma peritonei und dem Appendixcarcinom auf andere Patientengruppen zu erweitern wie z.B. dem mucinösen Adenocarcinom des Colons, dem Ovarialcarcinom, dem peritonealen Mesotheliom oder dem Müllerschen Misch tumor (61).

Die in der Literatur beschriebenen 5-Jahresüberlebensraten, die mit dieser Technik erzielt werden können, liegen zum Beispiel für das Pseudomyxoma peritonei bei 70 - 85 %, bzw. für das mucinöse Adenocarcinom des Colons bei 35 -50 % (52 - 59). In einer auf dem ASCO Meeting 2002 von Zoetmulder et al. Vorgestellten, prospektiv randomisierten Studie der Universitätsklinik in Amsterdam konnte die Überlebensrate von Patienten mit peritoneal metastasiertem colorektalem Karzinom von 10 Monaten mit konventioneller systemischer Chemotherapie auf 21 Monate mittels Peritonektomie plus intraperitonealer, hyperthermer Peritonealperfusion signifikant verlängert werden (62). Die Erfahrungen unserer eigenen Arbeitsgruppe decken sich dabei mit den in der Weltliteratur angegebenen Fakten, wobei die perioperative Morbidität bei 16 % und Mortalität bei 1,7 % lag..

Zusammenfassung

In dem letzten Jahrzehnt hat sich die Situation für den onkologisch tätigen Chirurgen wesentlich gewandelt. So sind heutzutage Kenntnisse in der Molekularbiologie von malignen Tumoren eine ebenso unabdingbare Voraussetzung wie das Wissen um mögliche Interaktionen mit dem Immunsystem oder fundamentale Kenntnisse der Pharmakokinetik von Zytostatika, um einen optimalen und optimierten Therapieplan für den Patienten erstellen zu können. Die leider allgemein immer noch anzutreffenden Gegensätze zwischen internistisch und chirurgisch tätigen Onkologen erscheinen zunehmend einer weiterführenden Kooperation und Integration zu weichen.

Die beschriebenen kooperativen Therapiekonzepte zeigen die Möglichkeiten einer verbesserten Ausnutzung bestehender Therapiemodalitäten auf. Das Beispiel einer effektiven, intraperitonealen Chemotherapeutika-Applikation zeigt, dass eine regionale Chemotherapie Einsatz finden kann, wenn keine effektive Strahlentherapie zur Verfügung steht. Dieses kombinierte Behandlungskonzept öffnet den Weg zu einer effektiven Therapie für Patienten, denen bisher nur rein palliative Behandlungsangebote gemacht werden konnten.

Literatur

- 1) Sugerbaker PH : Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. Presented at Bristol-Meyer Squibb International Cancer Treatment Symposium, September 11 – 12, 1988, Nagoya, Japan
- 2) Da Costa ML, Redmond P, Bouchier-Hayes DJ. The effect of laparotomy and laparoscopy on the establishment of spontaneous tumor metastases. *Surgery* 1998; 124: 516-25.
- 3) Shiromizu A, Suematsu T, Yamaguchi K, et al. Effect of laparotomy and laparoscopy on the establishment of lung metastasis in a murine model. *Surgery* 2000; 128: 799-805.
- 4) Killion JJ, Radinsky R, Fidler IJ. Orthotopic models are necessary to predict therapy of transplantable tumors in mice. *Cancer Metastasis Rev* 1998; 17: 279-84.
- 5) Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, et al. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Ann Surg* 2000; 232: 58-65.
- 6) Hofer SO, Molema G, Hermens RA, et al. The effect of surgical wounding on tumour development. *Eur J Surg Oncol* 1999; 25: 231-43.
- 7) Zetter BR. Angiogenesis and tumor metastasis. *Annu Rev Med* 1998; 49: 407-24.
- 8) Braun S, Pantel K, Muller P, et al. Cytokeratin-positive cells in the bone marrow and survival of patients with stage I, II, or III breast cancer. *N Engl J Med* 2000; 342: 525-33.
- 9) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
- 10) Pettit S J, Seymour K, O'Flaherty E, Kirby JA. Immune selection in neoplasia: towards a microevolutionary model of cancer development. *Br J Cancer* 2000; 82: 1900-06.
- 11) Klein HG. Immunomodulatory aspects of transfusion: a once and future risk?. *Anesthesiology* 1999; 91: 861-65.
- 12) Blajchman MA, Bardossy L, Carmen R, et al. Allogeneic blood transfusion-induced enhancement of tumor growth: two animal models showing amelioration by leukodepletion and passive transfer using spleen cells. *Blood* 1993; 81: 1880-82.
- 13) Schlagenhauff B, Ellwanger U, Breuninger H, et al. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. *Melanoma Res* 2000; 10: 165-69.
- 14) Fielding LP, Wells BW. Survival after primary and after staged resection for large bowel obstruction caused by cancer. *Br J Surg* 1974; 61: 16-18.
- 15) Weese JL, Ottery FD, Emoto SE. Do operations facilitate tumor growth? An experimental model in rats. *Surgery* 1986; 100: 273-77.
- 16) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver : surgical resection of hepatic metastases in combination

with continuous infusion of chemotherapy – an Intergroup study JCO 2002 Mar 15;20(6):1499-505

- 17) Kemeny N, Huang Y, Cohen AF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer - NEJM, 341: 2039-48, 1999
- 18) Klopp CT et al.; Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride ; A preliminary report. Ann Surg, 132: 811-832, 1950
- 19) Collins JM, Dedrick RL; Pharmacokinetics of anticancer drugs – Pharmacologic principles of cancer treatment; edited by Chabner W, Saunderson B, Philadelphia: 77 – 79, 1982
- 20) Collins JM. Pharmacological rationale for regional drug delivery. JCO 1984; 2(5):498-504
- 21) Kerr DJ Introduction : Pharmacokinetic Basis of regional chemotherapy in: Regional chemotherapy- Theory and Practice Hrsg. Kerr DJ, McArdle CS, Amsterdam 1-8,2000
- 22) Los G; Intraperitoneal chemotherapy, in: Regional Chemotherapy – Theory and Practice; Kerr DJ, McArdle CS, Harwood Academic Publishers, 9-27,2000
- 23) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al.; Phase III study of intraperitoneal (IP) cisplatin (CDDP) / intravenous (IV) cyclophosphamide (CPA) vs. IV CDDP/IV CPA in patients with optimal disease stage III ovarian cancer: a SWOG – GOG – ECOG Intergroup study (INT 0051) Proc Am Soc Clin Oncol.1999, 14, 273
- 24) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III Trial of Standard-Dose Intravenous Cisplatin Plus Paclitaxel versus Moderately High-Dose Carboplatin followed by Intravenous Paclitaxel and Intraperitoneal Cisplatin in Small-Volume Stage III Ovarian Carcinoma: An Intergroup Study of Gynaecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group; J Clin Oncol, 19; (4) 1001-7, 2001
- 25) Stephens FO: Pharmacokinetics of intra-arterial chemotherapy, vascular perfusion in cancer therapy; Edited by Schwemmler K, Aigner K in: Recent Results in Cancer Research. 86: Springer Verlag, Berlin, 1983
- 26) Taguchi T, Attainability of anticancer drugs into the tumour; Jpn J Cancer Clin 25: 782-88, 1979
- 27) Weissberger AS, Levine B, Storaasli JP, Use of nitrogen mustard in treatment of serious effusions of neoplastic origin, JAMA, 159, 1704-1707, 1955
- 28) Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C et al.; Quality of life and survival with continuous hepatic artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases Lancet 1994; 344; 1255-60
- 29) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al. A prospective randomised trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases; Ann Surg 1987; 206; 985 –93
- 30) Grage, T. B.; Vassilopoulos, P. P.; Shingleton, W W.; Results of a prospective randomised study of hepatic artery infusion with 5-fluorouracil versus intravenous 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer: A Central Oncology Group study. Surgery. 1979 Oct; 86(4): 550-5.
- 31) Hohn DC, Stagg RJ, Freidman MA et al. A randomised trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the Northern California Oncology Group Trial J Clin Oncol 1989; 7; 1646-54
- 32) Kemeny N, Daly J, Reichman B et al; Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma – A randomised trial. Ann Intern Med 1987; 107; 459 – 65

- 33) Kemeny, N.; Seiter, K.; Niedzwiecki, D.; et al. A randomised trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jan 15; 69(2): 327-34.
- 34) Martin JK, O'Connell MJ, Wiegand HS et al.; Intra-arterial floxuridine vs. Systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. A randomised trial; *Arch Surg* 1990; 125; 1022-7
- 35) Rougier P, Milan C, Lazorthes F et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer: Foundation Française de Cancerologie Gigestive. *Br J Surg* 1995; 82: 1397 – 1400
- 36) Rougier P, Laplanche A, Huguier M et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomised trial, *J Clin Oncol* 1992; 10; 1112-18
- 37) Creech O et al.: Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extra corporeal circuit. *Ann Surg*; 148: 616-632, 1958
- 38) Ryan RF, et al; Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents. *Surg Forum*, 8: 158, 1958
- 39) Harstrick A, Wilke H, Eberhardt W, Klaassen U, Strumberg D, Korn M, Scheulen ME, Baumgart J, Seeber S. A phase I dose escalation trial of intravenous treosulfan in refractory cancer. *Onkologie* 1996, 19:153-156.
- 40) Hilger RA, Harstrick A, Eberhardt W, Oberhoff C, Skorzec M, Baumgart J, Seeber S, Scheulen ME. Clinical pharmacokinetics of intravenous treosulfan in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998 42:99-104.
- 41) Müller H, Hilger RA Curative and palliative aspects of regional chemotherapy in combination with surgery; *Supp. Care in Cancer*; 2003; 11: (1): 1-10
- 42) Scheulen ME, Hilger RA, Oberhoff C, Casper J, Freund M, Josten KM, Bornhäuser M, Ehninger G, Berdel WE, Baumgart J, Harstrick A, Bojko P, Wolf HH, Schindler AE, Seeber S. Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 2000, 6:4209-4216.
- 43) Kemeny, N, Atiq OT. Non-surgical treatment for liver metastases. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1999 Dec; 13(4): 593-610.
- 44) Kemeny, N.; Cohen, A.; Seiter K. et al. Randomised trial of hepatic arterial floxuridine, mitomycin, and carmustine versus floxuridine alone in previously treated patients with liver metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1993 Feb; 11(2): 330-5.
- 45) Kemeny, N.; Huang, Y.; Cohen AM. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30; 341(27): 2039-48.
- 46) Müller H., Nakchbandi W., Chatzissavvidis I., Valek V.; Intra-arterial infusion of 5-Fluorouracil plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and chemoembolization with melphalan in the treatment of disseminated colorectal liver metastases Jul 2001 *Eur. J Surg Oncol*; 27: 652-661
- 47) Porta, C.; Moroni, M.; Nastasi, G.; Bobbio-Pallavicini, E., and Barazzoni, G. Utility of embolization of chemoembolization as second-line treatment in patients with advanced or recurrent colorectal carcinoma. *Cancer*. 1995 Jun 1; 75(11): 2782-4.

- 48) Tellez C, Benson AB, Lyster MT, et al. Phase II trial of chemoembolization for the treatment of metastatic colorectal carcinoma to the liver and review of the literature, *Cancer* 1998; 82: 1250-59
- 49) Adam, R., Avisar, E, Ariche, A. et al.; Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal *Ann Surg Oncol* 2001 May;8(4):347-53
- 50) Sugarbaker, P. H -. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 235-53.
- 51) Begossi, G.; Gonzalez-Moreno, S.; Ortega-Perez, G.; Fon, L.J, Sugarbaker, PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2002 Feb; 28(1): 80-7.
- 52) Cavaliere, F.; Perri, P.; Di Filippo, F.; Giannarelli, D.; Botti, C.; Cosimelli, M.; Tedesco, M.; Principi, F.; Laurenzi, L., and Cavaliere, R. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol.* 2000 May; 74(1): 41-4.
- 53) Deraco, M.; Santoro, N.; Carraro, O.; Inglese, M. G.; Rebuffoni, G.; Guadagni, S.; Somers, D. C., and Vaglini, M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review. *Tumori.* 1999 Jan-Feb; 85(1): 1-5.
- 54) Gilly, F. N.; Beaujard, A.; Glehen, O.; Grandclement, E.; Caillot, J. L.; Francois, Y.; Sadeghi-Looyeh, B.; Gueugniaud, P. Y.; Garbit, F.; Benoit, M.; Bienvenu, J., and Vignal, J. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study. *Anticancer Res.* 1999 May-Jun; 19(3B): 2317-21.
- 55) Stephens, A. D.; Alderman, R.; Chang, D.; Edwards, G. D.; Esquivel, J.; Sebbag, G.; Steves, M. A., and Sugarbaker, P. H. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol.* 1999 Dec; 6(8): 790-6.
- 56) Sugarbaker, P. H. Complete parietal and visceral peritonectomy of the pelvis for advanced primary and recurrent ovarian cancer. *Cancer Treat Res.* 1996; 81: 75-87.
- 57) Sugarbaker, P. H . Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2002 Feb; 89(2): 208-12.
- 58) Sugarbaker, P. H . Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999; 43 Suppl: S15-25.
- 59) Sugarbaker, P. H. and Chang, D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999 Dec; 6(8): 727-31.
- 60) Sugarbaker, P. H. and Yonemura, Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology.* 2000 Feb; 58(2): 96-107.
- 61) H. Müller, V. Nakchbandi Cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic perfusion is an effective treatment for metastasized Malignant Mixed Mesodermal Tumors (MMT) – report of six cases, *Eur J Surg Oncol*, in press
- 62) Zoetmulder FAN, Verwaal V, Ruth S Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C significantly improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin *Proc of AM Soc Clin Oncol* 2002,(21);147a: 586