

Mai 2006

Die Hyperthermie im Gesamtkonzept der Behandlung des Bauchfellkrebs

Herwart Müller, MD, FACS

Abteilung chirurgische Onkologie,
Krankenhaus Hammelburg

Jährlich erkranken etwa 20.000 Menschen an einem Tumor bedingten Befall des Bauchfells, Peritonealkarzinose genannt. Solide Tumore des Magen – Darm – Trakts und der Eierstockkrebs stellen dabei in den meisten Fällen den Ursprungsort einer solchen Tumorausbreitung dar. Diese spezielle Metastasierung ist einer der aggressivsten Ausbreitungsform solider Tumore. Ein therapeutischer Nihilismus bestimmte in vielen Fällen das Handeln der Therapeuten, da die Behandlungsergebnisse weit hinter den Erwartungen und Hoffnungen zurück blieben.

Eine in Amerika entwickelte Therapieform macht neue Hoffnung. Dabei handelt es sich um ein spezielles Operationsverfahren, das Chirurgie mit Chemotherapie und Hyperthermie verbindet. Dieses Therapieverfahren stellt infolge der Komplexität des Verfahren hohe Ansprüche an die Behandelnden; für bestimmte Tumorarten sind die Ergebnisse allerdings überwältigend.

Epidemiologie

Zu den am häufigsten in das Bauchfell metastasierten soliden Tumoren gehören die Tumore des Gastrointestinaltrakts, wie Dickdarmkarzinom oder Magenkarzinom, der Eierstockkrebs sowie bestimmte von dem Bauchfell selbst ausgehende Tumore wie etwa das peritoneale Mesotheliom. Epidemiologische Daten über die Häufigkeit des Auftretens einer solchen Metastasierung sind ausgesprochen spärlich. So sind von einer Peritonealkarzinose etwa 10 – 15 % aller Patienten mit einem colorektalen Karzinom betroffen, entsprechend

einer Zahl von 8000 – 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Von dieser speziellen Metastasierungsform sind etwa 6000 Patientinnen mit Ovarialkarzinom pro Jahr in Deutschland betroffen. Zusammen mit den eher seltenen Tumorarten wie dem muzinösen Appendixkarzinom oder dem Mesotheliom des Bauchfells ergeben sich somit etwa 20.000 Neuerkrankungen pro Jahr.

Symptomatik

Die Beschwerden, die von einer Peritonealkarzinose im frühen Stadium ausgelöst werden sind eher untypisch und wenig richtungsweisend für die Diagnostik. Ziehende, wandernde abdominale Schmerzen können ebenso die Symptomatik bestimmen wie eine zunehmende Obstipation und ein allgemeiner Kräfteverfall. Ein aufgetriebenes Abdomen wie auch Aszites sind eher Zeichen eines fortgeschrittenen Befalls des Bauchfells.

Bisher war eine solche Peritonealkarzinose in den meisten Fällen gleichbedeutend mit Unbehandelbarkeit, da die Ergebnisse sowohl einer konventioneller Operationsstrategie als auch der Ganzkörper – Chemotherapie enttäuschten. In einer der wenigen prospektiven Erhebungsstudien zu dieser Erkrankung aus dem Jahre 2001 musste konstatiert werden, dass die Überlebenszeit für diese Patienten auf wenige Wochen bis Monate begrenzt ist. Vor diesem Hintergrund erscheint es notwendig, integrative Konzepte zu entwickeln bzw. bereits bestehende weiter zu entwickeln, um die Effizienz der Behandlungsmaßnahmen für den Patienten zu verbessern.

spezielle Operationstechnik

So entwickelte Sugarbaker vom Washington Cancer Center, vor einigen Jahren eine spezielle Methode zur operativen Beseitigung aller Tumorformationen im Bauchraum kombiniert mit einer intraoperativen Spülung des Bauchraums mit Chemotherapeutika unter überwärmten Bedingungen. Dazu bedarf es einer speziellen Operationstechnik, die es ermöglicht, flächenhaft alle befallenen Teile des Bauchfells zu entfernen. Die entstehenden Wunden werden mittels elektrochirurgischem Skalpell verschlossen und so der entstehende Blutverlust minimiert und gleichzeitig verhindert, dass es zu schweren Verwachsungen kommt. Eine solche Operation gliedert sich dabei in zwei verschiedene Schritte. Zunächst erfolgt die Entfernung von allen vom Tumor befallenen Anteilen im Bauchraum; daran schließt sich dann die Spülung des Bauchraums mit einer überwärmten Chemotherapie – Lösung an.

Hyperthermie

Während durch die Operation alle makroskopisch sichtbaren Tumoranteile entfernt werden, sollen mittels einer solchen, offenen Zytostatika - Spülung des Bauchraums die mikroskopisch noch vorhandenen Tumorzellen zerstört werden. Diese Spülung mit Zytostatika wird dabei unter hyperthermen, also überwärmten Bedingungen ausgeführt. Durch die bei einer solchen Spülung verwendeten speziellen Wärmegeräte kann eine Temperatur von 41 - 42°C erzeugt werden. Da Tumorgewebe in der Regel eine schlechte Wärmeregulationsfähigkeiten hat, führt eine regionale Überwärmung zu einer Schwellung des Tumorgewebes bei gleichzeitiger vermehrter Durchblutung des umgebenden gesunden Gewebes. Es kommt so zu einer Minderdurchblutung im Tumorgewebe mit der Folge einer direkten, wärmebedingten Schädigung von Tumorzellen (Tumornekrose), Sauerstoffmangel (Tumorhypoxämie), Entwicklung eines sauren Zellmilieus (Azidose) und Nährstoffverarmung.

Der zytotoxischen Effekt der Chemotherapeutika wird durch die Hyperthermie potenziert, da die Wärmebehandlung selbst bereits einen solchen tumoriziden Effekt besitzt. Auch können durch die höhere Temperatur die Zytostatika besser in das Gewebe eindringen. Die Summe dieser Faktoren kann zum Absterben von Tumorzellen führen, wobei das gesunde Gewebe nicht oder nur minimal geschädigt wird. Durch die Anwendung von zytostatisch wirksamen Substanzen in Form einer solchen isolierten Peritonealperfusion wird die Wirksamkeit der einzelnen Methoden – Hyperthermie und Chemotherapie – wesentlich verstärkt.

Indikationen

Zielgruppen für ein solches multimodales Behandlungskonzept sind insbesondere die im Bauchfell metastasierten Tumore des Gastrointestinaltrakts wie Magenkarzinom, Duodenum- und Dünndarmkarzinom sowie insbesondere das Dickdarmkarzinom. Daneben existieren bestimmte Tumorarten wie das peritoneale Mesotheliom oder das primäre Adenokarzinom des Bauchfells, die aus den Zellen des Bauchfells entstehen und bisher einer konventionellen Behandlung kaum zugänglich waren. Hier hat dieses Therapiekonzept seine hohe Effizienz zum Wohle für die Patienten sowohl hinsichtlich der Lebensqualität, als auch insbesondere der Überlebenszeit wirksam unter Beweis stellen können. Weitere Tumorentitäten, die sich für dieses Behandlungskonzept eignen, sind das Pseudomyxoma peritonei und das Ovarialkarzinom.

Ovarialkarzinom als Beispiel

In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 8000 Frauen an einem Krebs des Eierstocks; dabei tritt eine Ausbreitung auf dem Bauchfell bei etwa 65 - 70 % auf. Während die Behandlung des primär diagnostizierten Eierstockkrebs einem aggressiven Therapiekonzept folgt bestehend aus Operation möglichst aller Tumorknoten im Bauchraum und Ganzkörperchemotherapie mit Paclitaxel und Platinderivaten, ist die bisherige Strategie bei Auftreten eines Rezidiv (etwa 80 % aller Fälle) weniger auf eine Verlängerung der Lebenszeit, als auf den Erhalt der Lebensqualität, und damit wenig aggressiv, ausgerichtet. Nachdem sich ein solches Rezidiv allerdings vornehmlich im Bauchraum etabliert, erscheint es sinnvoll, das beschriebene Konzept auch im Falle des Ovarialkarzinom – Rezidiv zur Anwendung zu bringen. Die bisher in der Literatur beschriebenen Ergebnisse der verschiedenen Arbeitsgruppen, vornehmlich aus Italien und Amerika belegen die hohe Effizienz einer solchen Operation. Damit eröffnet sich für die Patientinnen sogar die Möglichkeit der langfristigen Tumorfreiheit.

Colorektales Karzinom als Beispiel

Mit etwa 8000 – 10000 Neuerkrankung in Deutschland stellt das colorektale Karzinom die größte Patientengruppe mit einem peritonealen Befall dar. Die bisher veröffentlichten Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen zur Behandlung dieser Tumorentität sind überzeugend und belegen den Stellenwert dieses Therapiekonzepts. So musste eine prospektive Studie des National Cancer Institute der Niederlande nach 106 Patienten abgebrochen werden, da der Überlebensvorteil der Gruppe, die diesem integrierten Therapiekonzept unterzogen worden waren, zu groß geworden war. Insbesondere besteht mit diesem Therapieverfahren für einen gewissen Prozentsatz die Möglichkeit zum Langzeitüberleben.

Ausblick

Das hier vorgestellte Behandlungskonzept eröffnet erstmals eine neue Hoffnung für Patienten mit peritonealem Befall verschiedener Primärtumore.. Ziel für die nächste Zukunft wird es sein, die Anzahl der Kliniken, die mit dem Therapieverfahren vertraut sind, zu erhöhen. Des Weiteren ist es erforderlich, Strategien zu entwickeln, die Belastung für den Patienten zu reduzieren. Hierzu konnten in den letzten Jahren in unserer Abteilung bereits

große Fortschritte gemacht werden. Dass dieses Therapieverfahren heutzutage im Sinne eines modernen, multimodalen Therapiekonzepts mit anderen therapeutischen Optionen verbunden werden sollte, muss hier nicht näher erörtert werden.