

Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Ein nächster Schritt in der chirurgischen Behandlung der Peritonealkarzinomatose

Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) ist eine neue Behandlungsmöglichkeit für Patienten mit einer fortgeschrittenen Peritonealkarzinomatose verschiedener intraabdominaler Tumore.

Kuno Lehmann, kuno.lehmann@usz.ch
Martin Hübner, martin.hubner@chuv.ch

Eine Peritonealkarzinomatose (PK) ist häufig bei Tumoren gastrointestinalen Ursprungs und hat in den meisten Fällen eine schlechte Prognose¹. Gut selektierte Fälle eignen sich für ein kuratives Verfahren mittels zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC)². Insgesamt ist eine PK schwieriger zu behandeln als beispielsweise hämatogene Leber- oder Lungenmetastasen; dies lässt ein Vergleich von Patienten mit verschiedenen Metastasenlokalisationen und dem Resultat einer schlechteren Prognose für peritoneale Läsionen vermuten¹.

Seit Einführung der CRS/HIPEC gilt zudem auch für die PK eine Stadienabhängigkeit, welche sich allerdings erst intraoperativ ermitteln lässt, da radiologische Modalitäten (MR, CT, PET-CT) ungenügend für eine Quantifizierung der PK sind; bis zu 50% der Patienten mit PK werden erst mittels chirurgischer Exploration diagnostiziert, da die oft kleinen, verstreuten Herde radiologisch unsichtbar sind. Das Stadium respektive Ausmass und die Verteilung der Erkrankung in der Peritonealhöhle werden intraoperativ mittels PCI (peritoneal cancer index) erfasst. Dabei wird dreizehn Regionen ein Wert zwischen 0-3 zugeordnet, der PCI beträgt damit null bis 39. Die zunehmende Erfahrung im Rahmen der zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC zeigt, dass – entsprechend einem bestimmtem Tumortyp – gewisse Obergrenzen des PCI existieren, oberhalb derer der Benefit der CRS/HIPEC gegenüber einer alleinigen Systemtherapie klein ist³. Während das klassische Pseudomyxom (heute DPAM: disseminierte peritoneale Adenomuzinose) keine Obergrenze des PCI kennt, sollten maligne Karzinomatosen nicht im selben chirurgischen Ausmass operiert werden. Für das kolorektale Karzinom wurde diese Grenze in den letzten Jahren zudem nach unten korrigiert⁴.

Damit ergibt sich das aktuelle Problem: Die Zahl der Patienten mit einer Peritonealkarzinomatose eines malignen Tumors, die nicht reseziert werden kann (oder sollte), ist relativ hoch. Diese Patienten werden dabei bei deutlichen Befunden, beispielsweise der Retraktion des Mesenteriums oder Ausmauerung mehrerer Quadranten (Bursa, Becken), präoperativ durch entsprechende Klinik oder radiologische Befunde identifiziert. Bei kleinknotigem Befall fällt die Diagnose aber meistens durch eine diagnostische Laparoskopie, oder auch immer wieder erst im Rahmen der offenen Exploration. Während der maximale PCI als Grenze im Individualfall diskutabel ist, sollte der Eingriff abgebrochen werden, falls die Karzinomatose nicht vollständig (CC-score 0, keine makroskopischen Tumorreste) reseziert werden kann. Ein nicht-

Tabelle 1 Behandlungsmöglichkeiten der Peritonealkarzinose

	Systemic	HIPEC	PIPAC
Efficacy			
Administration of a large range of active molecules	X	X	X
Repetitive administration	X	?	X
Homogeneous drug distribution (peritoneal cavity)	-	-	X
Effective/deep drug penetration into tumor nodes	-	-	X
Potential for cure	?	X	?
No negative impact on QoL	?	-	X
Objective and early assessment of tumor response	-	-	X
Safety			
Non- or minimally invasive	X	-	X
Low systemic drug uptake = low systemic toxicity	-	?	X
Low dose of drug = low local toxicity	-	-	X
No need for previous cytoreductive surgery	-	-	X
Feasibility			
Applicable for most patients / few contraindications	X	-	X
Efficacy in the presence of diffuse small bowel invasion	-	-	X
Combination with systemic chemotherapy possible	na	?	X

Die ideale Behandlung der Peritonealkarzinose beinhaltet drei Kriterien: Die Behandlung muss wirksam sein, d. h. möglichst alle Tumorknoten in ausreichend hoher Konzentration erreichen. Idealerweise sollte die Behandlung wiederholt werden können, um die Wirksamkeit zu erhöhen und gegebenenfalls die histologische Therapieantwort zu messen. Die Behandlung sollte gut verträglich sein und wenig Risiken und Nebenwirkungen aufweisen, sodass möglichst viele Patienten mit Peritonealkarzinose dieser Therapie zugeführt werden können. Keine der drei Modalitäten erfüllt alle Kriterien, sodass Sequenz und Kombination auf individueller Basis im Rahmen von multidisziplinären Tumorboards besprochen werden müssen.

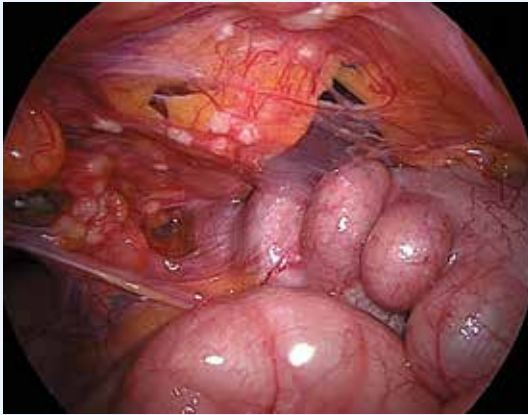
Kuno Lehmann



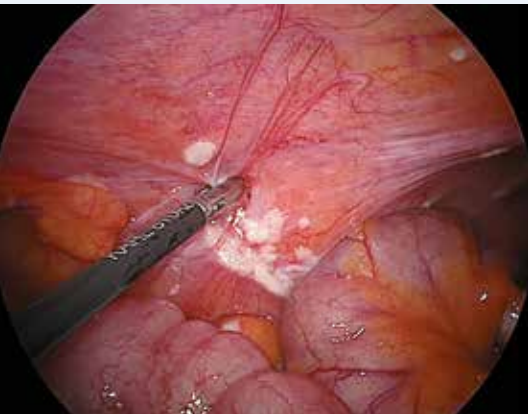
Martin Hübner



Ablauf der PIPAC: Die Operation erfolgt in drei Schritten



Schritt 1:
systematische Exploration mit Erhebung des PCI und Aspiration von Ascites



Schritt 2:
Anschließend werden 4-Quadrantenbiopsien entnommen und eine lokale Peritonektomie durchgeführt



Schritt 3:
Zuletzt wird die Mikropumpe installiert und die Chemotherapie als Aerosol appliziert. Der intraperitoneale Druck bleibt dabei konstant, ohne dass Luft umgewälzt wird.

radikales Debulking mit „palliativer“ HIPEC macht in der Regel keinen Sinn, das zu erwartende Überleben rechtfertigt die risikoreiche Operation mit langer Rekonvaleszenzzeit nicht³.

Bedeutung der Systemtherapie

Bei Patienten mit nicht-resektablen Karzinomatosen spielt die Systemtherapie zur Kontrolle der Erkrankung eine zentrale Rolle. Bei Patienten mit kolorektalem Karzinom beispielsweise sind heute bei entsprechender Patientenselektion anhand des ras oder braf Mutationsstatus exzellente Resultate möglich. So beobachtete die PRIME-Studie bei Patienten mit ras Wildtyp-Tumoren nach einer Behandlung mit FOLFOX4-Panitumumab ein medianes Überleben von 26 Monaten und langfristige Krankheitsverläufe über fünf Jahre⁵. Gerade die Berichte über langfristige Verläufe unter Systemtherapie sind relativ neu und müssen daher in die multimodale Gesamtstrategie mit

einbezogen werden. Idealerweise werden daher die verschiedenen Modalitäten (Chirurgie vs. Chemotherapie) gegenüber dem Patienten im Rahmen der Indikationsbesprechung vor einer allfälligen geplanten zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC vorsichtig und abwägend diskutiert, ansonsten kann die Patientenführung bei leider häufig intraoperativ ausgedehnteren Befunden erschwert sein.

Für Patienten mit einer Peritonealkarzinomatose, die sich nicht für ein kuratives (CRS/HIPEC) Verfahren eignen und deren Krankheit sich mit der alleinigen Systemtherapie nicht stabilisieren lässt, existiert heute eine neue Therapie, welche sich gut mit den vorhandenen Modalitäten kombinieren lässt. Die Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) ist ein neues und innovatives Verfahren, welches durch Marc Reymond und sein Team über die letzten Jahre entwickelt und ausgearbeitet wurde.

PIPAC als Innovation

Über eine patentierte Mikropumpe wird dabei ein Zytostatikum als Aerosol und unter laparoskopischer Sicht in den Bauchraum appliziert. Damit wird wie bei der HIPEC eine hohe intraperitoneale Konzentration der Zytostatika erreicht, ohne dass es zu einer relevanten systemischen Exposition kommt. Zudem hat PIPAC zwei wichtige pharmakokinetische Vorteile gegenüber der HIPEC: Die Applikation als Aerosol ermöglicht eine gleichmässige Verteilung der Moleküle und durch den erhöhten Druck (12 mm Hg) wird eine tiefere Gewebspenetration erreicht⁶. Durch den vorgeschalteten Hochdruckinjektor ist dabei kein Umwälzen von Luft notwendig, das Luftvolumen im Abdomen bleibt stabil; am Schluss der dreissigminütigen Applikation wird die Luft über die Anästhesieabluft sicher entsorgt. So ist das Verfahren trotz der aerosolisierten Zytostatika in Bezug auf Aspekte der Arbeitssicherheit bei Beachtung der Sicherheitsmassnahmen unbedenklich⁷. Die lokale Applikation und der Druck des Pneumoperitoneums (12 mm Hg) erlauben zudem die Verwendung relativ niedriger Dosen im Vergleich zur HIPEC. Obwohl breite Studien bisher noch fehlen, scheint das Verfahren insbesondere bei Patienten mit therapierefraktären Tumoren mit wenig Nebeneffekten⁸ einen Benefit für den Patienten zu bringen^{9, 10}.

Basierend auf über 700 Anwendungen durch die Gruppe um Prof. Reymond liegen die Hauptindikationen aktuell im Bereich der Behandlung der therapieresistenten PK ovariellen, kolorektalen oder gastrischen Ursprungs. Tabelle 1 stellt die unterschiedlichen Behandlungsmodalitäten der PK einander gegenüber. Im Rahmen unserer eigenen Programme zur Behandlung peritonealer Tumore konnten wir bereits erste Erfahrungen mit dem System sammeln und können die Daten bezüglich Patientensicherheit und Arbeitssicherheit bestätigen. Aktuell sind entsprechende Studienprotokolle im Rahmen gemeinsamer Projekte in Vorbereitung, um die PIPAC bei den verschiedenen Karzinomatosen in einem kontrollierten Rahmen zu bearbeiten.

Referenzen

1. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ. Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis With Systemic Chemotherapy: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol* 2011.
2. Lehmann K, Gertsch P, Vonlanthen R. [In Process Citation]. *Praxis* 2013;102(15): 913-918.
3. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dube P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28(1): 63-68.
4. Elias D, Faron M, Goere D, Dumont F, Honore C, Boige V, Malka D, Ducreux M. A simple tumor load-based nomogram for surgery in patients with colorectal liver and peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(6): 2052-2058.
5. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodo-ky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocakova I, Ruff P, Blasinska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Williams R, Rong A, Wiezorek J, Sidhu R, Patterson SD. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369(11): 1023-1034.
6. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012;26(7): 1849-1855.
7. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 2013;20(11): 3504-3511.
8. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann Surg Oncol* 2013;20(7): 2311-2316.
9. Tempfer CB, Celik I, Solass W, Buerkle B, Pabst UG, Zieren J, Strumberg D, Reymond MA. Activity of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) with cisplatin and doxorubicin in women with recurrent, platinum-resistant ovarian cancer: preliminary clinical experience. *Gynecol Oncol* 2014;132(2): 307-311.
10. Solass W, Kerb R, Mordter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, Zieren J, Schwab M, Reymond MA. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014;21(2): 553-559.



Bild 1: Anordnung des PIPAC-Systems mit der 5-mm-Kamera (unten) und dem 12er Trokar mit der Mikropumpe. Trokare mit zusätzlicher Dichtung verhindern einen Luftaustritt, der Ablassschlauch ist bereits am 5-mm-Trokar vormontiert.



Während der PIPAC-Applikation und der Wartezeit von 30 Minuten befindet sich kein Personal im Raum. Umfangreiche Sicherheitsmassnahmen und Checks verhindern eine Kontamination der Umgebung.