

M. Ströhlein¹, K.W. Jauch¹, M.M. Heiss^{1,2}, Chirurgische Klinik Großhadern Ludwig-Maximilians-Universität München (1), Zentrum für Chirurgie am Klinikum Köln-Merheim, 1. Chirurgischer Lehrstuhl der Universität Witten-Herdecke (2)

27. Juni 2004

Konzepte der intraperitonealen Therapie des Magenkarzinoms

Die peritoneale Dissemination von Tumorzellen ist für die Prognose des Magenkarzinoms von entscheidender Bedeutung. Dies gilt insbesondere nach kurativer Tumorresektion, die zentraler Bestandteil der kurativen Therapie des Magenkarzinoms ist, da intraabdominell disseminierte Tumorzellen als Vorstufe der Peritonealkarzinose angesehen werden können. Adjuvante systemische Chemotherapien zeigten nur unbefriedigende Ergebnisse. Eine ähnliche Situation zeigt sich bei Patienten mit bereits bestehender Peritonealkarzinose, für die kein effektives palliatives Therapiekonzept auf Basis systemischer Chemotherapien besteht. Nachdem intraperitoneale Tumorzellen wie auch die Peritonealkarzinose als „natürliche“ Progression des Magenkarzinoms im Kompartiment der Peritonealhöhle verstanden werden können, ergibt sich daraus der Ansatz der intraperitonealen Therapie des Magenkarzinoms.

Zentraler Bestandteil der Therapie des Magenkarzinoms ist die chirurgische R0-Resektion mit makroskopisch und mikroskopisch kompletter Tumorentfernung inklusive der abführenden Lymphwege. In fortgeschrittenen Tumorstadien (UICC III/IV), die bei etwa zwei Drittel der Patienten bei Erstdiagnose vorliegen, gelingt dies nur bei ca. 40%. Entsprechend ernüchternd sind in diesem Stadium die 5-Jahresüberlebensraten mit einem Anteil von 20-25% nach R0-Resektion (1). Versuche, diese unbefriedigende Situation durch den Einsatz von adjuvanten intravenösen Chemotherapien zu verbessern, zeigten sich als wenig effektiv, wobei sich Ansprechraten von 20-30% mit kurzen Remissionsdauern von 3-6 Monaten ergaben (2). Als natürliche Progression des Magen-Karzinoms kann die Ausbildung einer Peritonealkarzinose angesehen werden, die mit einer gesteigerten Resistenz gegen intravenöse Chemotherapeutika assoziiert wird (3). Die Entstehung einer Peritonealkarzinose ist ein mehrstufiger und multifaktorieller Prozess. Durch die Infiltration der Serosa durch den Primärtumor bzw. durch die chirurgische Manipulation während einer Gastrektomie kann es zu freien intraperitonealen Tumorzellen kommen, die neben einer möglichen lymphatischen und lokalen hämatogenen Tumorerkrankung zur Ausbildung intraperitonealer Tumor-Emboli führen. Diese Tumorzellen werden dann über eine Einlagerung in Fibrin, über Adhäsionsmoleküle und über Wachstumsfaktoren in das Peritoneum eingebettet und führen schließlich zur makroskopischen Peritonealkarzinose (4,5). Freie intraperitoneale Tumorzellen sind somit als direkte Vorstufe der Peritonealkarzinose anzusehen.

Eine spezielle Situation ergibt sich im Rahmen einer Tumorresektion, da die chirurgische

Manipulation zur potenziellen Freisetzung von Tumorzellen führt, die sich dann im Rahmen der Operations-induzierten Immunsuppression und des Wundheilungsprozesses intraperitoneal ausbreiten können. Patienten, bei denen im Rahmen einer kurativen R0-Resektion des Primärtumors freie intraperitoneale Tumorzellen nachgewiesen werden können, haben ein signifikant schlechteres Überleben im Vergleich zu Patienten gleichen Tumorstadiums ohne entsprechenden Nachweis (6,7). Bei ca. 20% der Patienten liegt zum Zeitpunkt einer geplanten kurativen Resektion bereits eine Peritonealkarzinose vor. Bei ca. 50% kommt es im Verlauf der Tumorerkrankung zur Ausbildung einer Peritonealkarzinose. Nach kurativer Resektion tritt bei ebenfalls ca. 50% der Patienten eine Peritonealkarzinose als erstes und alleiniges Tumorrezidiv auf (5). Alle gegenwärtig verfügbaren Studien zeigen, dass längerfristig vorhandene Tumorzellen in der Peritonealhöhle bei 100% der Patienten letal sind (6).

Angesichts der geschilderten Situation existieren zwei Patientenkollektive, bei denen sich eine Rationale für eine intraperitoneale Therapie ergibt:

- Patienten mit kurativer R0-Resektion von Magenkarzinomen und freien intraperitonealen Tumorzellen zur Prävention einer Peritonealkarzinose.

- Patienten mit bereits bestehender Peritonealkarzinose im Rahmen von aggressiven Therapieansätzen mit Gastrektomie und Peritonektomie und intraperitonealer Therapie zur möglichst totalen Zytoreduktion.

Im Folgenden werden verschiedene intraperitoneale Therapiekonzepte dargestellt, die dann jeweils im Hinblick auf diese beiden Patientenkollektive diskutiert werden.

Intraperitoneale Chemotherapie

Zur intraperitonealen Chemotherapie wurden in kontrollierten Studien vorzugsweise Mitomycin C, 5-FU und Cisplatin in der postoperativen Phase eingesetzt. Bei Patienten mit Serosabefall konnte bei intraoperativem Einsatz von an Aktivkohle absorbierten Mitomycin C in einer randomisierten Phase-III-Studie ein signifikanter Überlebensvorteil zugunsten der i.p.-Chemotherapie versus der alleinigen Operation gezeigt werden (Zweijahresüberleben 68,8% vs. 26,9%) (8). Diese Ergebnisse konnten in europäischen Studien nur bedingt bestätigt werden. Allerdings führte die i.p.-Therapie zur erheblichen Steigerung von intraabdominellen Abszessen und Reoperationen. Bei bestehender Peritonealkarzinose war die Behandlung mit Mitomycin C unwirksam (9).

IPCH - Intraperitoneale Chemohyperthermie

Die IPCH wird generell in Verbindung mit einer kurativen Tumoroperation oder einer möglichst kompletten chirurgischen Zytoreduktion im Sinne einer palliativen Gastrektomie und Entfernung aller makroskopischen peritonealen Tumorabsiedlungen angewendet. Die Operation kann dabei als Therapie des makroskopischen Tumors angesehen werden, wohingegen die IPCH gegen mikroskopische Tumorreste gerichtet ist.

Das Konzept der IPCH basiert auf einem additiven Effekt der zytotoxischen Wirkung von Chemotherapeutika und Hyperthermie. Als Chemotherapeutika kommen v. a. Mitomycin C und Cisplatin zur Anwendung, die bei einer Temperatur von 42-43°C eine erhöhte Zytotoxizität zeigen. Als perioperative Therapie wird dabei die intraoperative Applikation der IPCH direkt nach chirurgischer Resektion des Tumors oder auch eine Therapie direkt postoperativ an Tag 1 bis 5 bezeichnet.

IPCH bei Patienten mit kurativer Resektion und freien intraperitonealen Tumorzellen

Eine Metaanalyse von Sugarbaker et al. (5) zeigte bei insgesamt 8 Studien mit perioperativer IPCH bei Patienten mit kurativer Magenresektion und freien intraperitonealen Tumorzellen eine Hazard-Ratio von 1,3 nach IPCH im Vergleich zur alleinigen Tumorresektion bezüglich des Überlebens. In 5 von 8 Studien konnte dabei eine signifikante Verlängerung des Überlebens gezeigt werden (Tabelle 1), die auf eine effektive Therapie der freien intraperitonealen Tumorzellen und der daraus resultierenden Prävention der Peritonealkarzinose zurückgeführt werden kann. Die Therapie ist allerdings mit hohem technischen Aufwand und einer hohen Inzidenz an Therapie-assoziierten Komplikation bis zu 30% verbunden. 0

Im Gegensatz zur perioperativen IPCH untersuchten Sautner et al. (10) die intraperitoneale Applikation von Cisplatin 10 bis 28 Tage nach Gastrektomie. Dabei konnte kein signifikanter Therapieeffekt dargestellt werden. Eine mögliche Erklärung hierfür sind die Ergebnisse experimenteller Studien, die zeigen, dass sich residuale Tumorzellen innerhalb von 24 h im Peritoneum etablieren.

Intraperitoneale Therapie des Magenkarzinoms UICC Stadium IV mit Peritonealkarzinose

Für die Peritonealkarzinose des Magenkarzinoms besteht gegenwärtig weder hinsichtlich der Prognose noch hinsichtlich der quälenden Symptome wie abdominelle Obstruktion und der Ausbildung von Aszites eine effektive Therapie.

Seit ca. einer Dekade wird daher in mehreren onkologischen Zentren eine aggressive Therapiestrategie verfolgt, die aus einer Kombination aus palliativer Gastrektomie mit Lymphadenektomie, Peritonektomie sowie IPCH besteht. Die palliative Operation hat dabei die makroskopische Tumorreduktion zum Ziel, wohingegen die IPCH gegen mikroskopisch-residuale Tumorzellen gerichtet ist. In einzelnen Studien konnte mit derartigen Konzepten ein 1-Jahresüberleben von bis zu 50% sowie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität dargestellt werden (Tabelle 2) (4). Die Ergebnisse dieser Studien sind allerdings mit mehreren Vorbehalten zu interpretieren. Im Rahmen der Studien wurden Patienten selektioniert, bei denen eine komplette chirurgische Resektion der Peritonealkarzinose im Rahmen einer Peritonektomie durchführbar war. Ebenso konnte für die alleinige palliative Gastrektomie ein Überlebensvorteil gezeigt werden. Die Kombination aus aggressiver Chirurgie und IPCH war zudem mit einer hohen Komplikationsrate bzw. Morbidität von bis zu 30% verbunden. Bei ausgewählten Patientenkollektiven ergeben sich dennoch hoffnungsvolle Ergebnisse. 1 Allerdings sind sowohl die chirurgische Technik der Peritonektomie als auch die IPCH gegenwärtig noch nicht standardisiert und werden in weiteren Studien evaluiert.

Experimentelle Konzepte

In experimentellen Ansätzen wurden bereits Zytokine, Interferone sowie mono- und bispezifische Antikörper zur intraperitonealen Immuntherapie verwendet. Klinische Effektivität konnte bei einzelnen Patienten demonstriert werden, wobei vor allem wegen der fehlenden Spezifität der verwendeten Therapiekonzepte Grad III und IV Nebenwirkungen in Kauf genommen werden mussten. Dennoch zeigten diese experimentellen Konzepte, dass intraperitoneale Ansätze gegen freie Tumorzellen bzw. bei Peritonealkarzinose erfolgversprechend sein können.

Trifunktionelle Antikörper bei Patienten mit Peritonealkarzinose

An der Chirurgischen Klinik Großhadern, LMU München, wurde in den vergangenen drei Jahren ein neues intraperitoneales Therapiekonzept mit trifunktionellen Antikörpern, die von TRION Pharma (removab® / rexomun®) zur Verfügung gestellt wurden, entwickelt (11,12). Diese

neuartigen Antikörper mit der Spezifität EpCAM x CD3 oder HER2/neu x CD3 sind in der Lage, nicht nur T-Lymphozyten und Tumor-Zellen über jeweils eine Bindungsstelle, sondern gleichzeitig Fc_R1/3 positive Antigen-präsentierende Zellen (APC) und Dendritische Zellen (DC) zu binden und über ihren intakten Fc-Teil zu aktivieren (Abbildung 1) (13). Dadurch entsteht ein sich selbst aktivierendes System an der Stelle des Tumorwachstums, das Tumorzellen hocheffektiv zerstören und Langzeit-Immunität induzieren kann. Dies konnte im syngenen Mausmodell bestätigt werden (14).

Im Rahmen einer Pilotstudie wurden insgesamt 6 Patienten mit Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom durch intraperitoneale Applikation von Antikörpern der Spezifität EpCAM x CD3 und / oder HER2/neu x CD3 behandelt. Alle Patienten hatten eine ineffektive Chemotherapie hinter sich. Eine komplette Zytoreduktion im Sinne einer Peritonektomie war keine Voraussetzung bzw. wurde nicht durchgeführt. Die Behandlung wurde ohne schwerwiegende Nebenwirkungen vertragen. Bei 4 von 6 Patienten konnten nach der Immuntherapie die Induktion von Tumor-spezifischen T-Lymphozyten nachgewiesen werden. Bei einem Patienten zeigte sich bei einer Relaparotomie ein makroskopisches Verschwinden der vorbestehenden grobknotigen Peritonealkarzinose. Im Follow-up ergab sich ein medianes Überleben von 8,5 Monaten, das deutlich über den Werten prospektiver Beobachtungsstudien liegt. Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit Peritonealkarzinose anderer Tumoren wie Kolon-Karzinom, Ovarialkarzinom und CUP beobachtet. Darüber hinaus konnte die Akkumulation von malignem Aszites erfolgreich durch trifunktionelle Antikörper behandelt werden. 2

Auf dieser Basis erfolgt gegenwärtig die weitere klinische Evaluierung in prospektiven Phase-I/II-Studien bei Peritonealkarzinose intraabdomineller Tumoren sowie bei Patienten mit Peritonealkarzinose und Aszites. Eine weitere Studie zur Therapie bei Patienten mit freien intraabdominellen Tumorzellen ohne makroskopische Peritonealkarzinose wird gegenwärtig vorbereitet. Die Studien werden an folgenden Kliniken durchgeführt:

- Chirurgische Klinik Großhadern, LMU München
- Klinikum rechts der Isar, TU München
- Zentrum für Chirurgie, Klinikum Köln-Merheim, 1. Chirurg. Lehrstuhl der Universität Witten-Herdecke

Zusammenfassung

Die intraperitoneale Therapie des Magenkarzinoms trägt der Biologie und dem natürlichen Verlauf des Magenkarzinoms Rechnung. Rationale für die Anwendung einer intraperitonealen Therapie ergibt sich bei Patienten mit kurativer Resektion und freien intraabdominellen Tumorzellen zur Prävention einer Peritonealkarzinose sowie bei Patienten mit bestehender Peritonealkarzinose. In letzterem Fall liegt der Stellenwert der intraperitonealen Therapie vor allem in der Therapie mikroskopischer Tumorreste nach aggressiver zytoreduktiver Chirurgie (palliative Gastrektomie und Peritonektomie).

Die intraperitoneale Therapie wird hierbei v. a. als perioperative hypertherme Chemotherapie (IPCH) durchgeführt. In klinischen Studien konnten dabei vielversprechende Ergebnisse erzielt werden, wobei eine hohe Komplikationsrate und Co-Morbidität in Kauf genommen werden muss. Der Stellenwert der IPCH ist noch nicht abschließend evaluiert und muss in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Der innovative Ansatz einer intraperitonealen Immuntherapie mit trifunktionellen Antikörpern zeigt innerhalb von Pilotstudien ebenfalls aussichtsvolle Ergebnisse, die in prospektiven Studien überprüft werden.

Quelle: **Literatur**

1. Siewert, J. R. and Sendler, A. The current management of gastric cancer. *Adv.Surg.*, 33: 69-93, 1999.
2. Hermans, J., Bonenkamp, J. J., Boon, M. C., Bunt, A. M., Ohyama, S., Sasako, M., and Van de Velde, C. J. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J.Clin.Oncol.*, 11: 1441-1447, 1993.
3. 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*, 58: 96-107, 2000.
4. Glehen, O., Mohamed, F., and Gilly, F. N. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.*, 5: 219-228, 2004.
5. Sugarbaker, P. H., Yu, W., and Yonemura, Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin.Surg.Oncol.*, 21: 233-248, 2003.
6. Bando, E., Yonemura, Y., Takeshita, Y., Taniguchi, K., Yasui, T., Yoshimitsu, Y., Fushida, S., Fujimura, T., Nishimura, G., and Miwa, K. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am.J.Surg.*, 178: 256-262, 1999.
7. Vogel, P., Ruschoff, J., Kummel, S., Zirngibl, H., Hofstadter, F., Hohenberger, W., and Jauch, K. W. Prognostic value of microscopic peritoneal dissemination: comparison between colon and gastric cancer. *Dis.Colon Rectum*, 43: 92-100, 2000.
8. Hagiwara, A., Takahashi, T., Kojima, O., Sawai, K., Yamaguchi, T., Yamane, T., Taniguchi, H., Kitamura, K., Noguchi, A., Seiki, K., and . Prophylaxis with carbon-adsorbed mitomycin against peritoneal recurrence of gastric cancer. *Lancet*, 339: 629-631, 1992.
9. Rosen, H. R., Jatzko, G., Repse, S., Potrc, S., Neudorfer, H., Sandbichler, P., Zacherl, J., Rabl, H., Holzberger, P., Lisborg, P., and Czejka, M. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy with carbon-adsorbed mitomycin in patients with gastric cancer: results of a randomized multicenter trial of the Austrian Working Group for Surgical Oncology. *J.Clin.Oncol.*, 16: 2733-2738, 1998.
10. Sautner, T., Hofbauer, F., Depisch, D., Schiessel, R., and Jakesz, R. Adjuvant intraperitoneal cisplatin chemotherapy does not improve long-term survival after surgery for advanced gastric cancer. *J.Clin.Oncol.*, 12: 970-974, 1994.
11. Lindhofer, H., Mocikat, R., Steipe, B., and Thierfelder, S. Preferential species-restricted heavy/light chain pairing in rat/mouse quadromas. Implications for a single-step purification of bispecific antibodies. *J.Immunol.*, 155: 219-225, 1995.
12. Lindhofer, H., Menzel, H., Gunther, W., Hultner, L., and Thierfelder, S. Bispecific antibodies target operationally tumor-specific antigens in two leukemia relapse models. *Blood*, 88: 4651-4658, 1996.
13. Zeidler, R., Reisbach, G., Wollenberg, B., Lang, S., Chaubal, S., Schmitt, B., and Lindhofer, H. Simultaneous activation of T cells and accessory cells by a new class of intact bispecific antibody results in efficient tumor cell killing. *J.Immunol.*, 163: 1246-1252, 1999.
14. Ruf, P. and Lindhofer, H. Induction of a long-lasting antitumor immunity by a trifunctional bispecific antibody. *Blood*, 98: 2526-2534, 2001.
15. Glehen, O., Mohamed, F., and Gilly, F. N. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new

management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. Lancet Oncol., 5: 219-228, 2004.