

Hans Christian Winand Hillebrecht  
Dr. med.

## **The influence of perfusate volume on treatment success of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis in a novel rodent model**

Fach/Einrichtung: Chirurgie  
Doktorvater: Prof. Dr. med. Martin Schneider

Kolorektale Karzinome zählen zu den häufigsten Todesursachen in Industrienationen. Syn- oder metachrone Metastasen sind sehr häufig, vor allem sind Leber und Lunge betroffen, gefolgt vom Bauchfell (Peritoneum). Je nach Größe, Anzahl und Lokalisation ist bei Leber- und Lungenmetastasen häufig eine chirurgische Sanierung möglich und sinnvoll. Peritonealkarzinosen kolorektaler Karzinome sind dagegen, wenn überhaupt, oft schwierig oder nicht vollständig resektabel und sprechen im Vergleich zu Leber- und Lungenmetastasen schlechter auf systemische Chemotherapie an. Daraus ergibt sich, dass Patienten mit Peritonealmetastasen eine noch niedrigere Lebenserwartung haben. Um diesen Patienten eine potentiell kurative Therapie anbieten zu können, hat sich ein kombiniertes Behandlungskonzept aus maximaler chirurgischer Zytoreduktion und hyperthermischer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) etabliert. Diese gilt trotz limitierter und gänzlich fehlender, randomisierter Studien als erfolgversprechendste und effektivste Option in dieser Indikation und wird seit Jahrzehnten in spezialisierten Zentren angeboten.

Die chirurgische Zytoreduktion ist technisch hoch anspruchsvoll und auch die HIPEC ist technisch und pharmakologisch nicht weniger komplex. Es gilt, die vielfältigen physikalischen Parameter, wie z. B. die Wahl des Chemotherapeutikums, seine Dosierung, das zu verwendende Perfusatvolumen, dessen Zirkulationsgeschwindigkeit und -temperatur, zu bestimmen.

All diese Parameter sind für den Therapieerfolg von elementarer Bedeutung, jedoch bisher wenig erforscht und unterscheiden sich teils drastisch zwischen den praktizierenden Zentren. Die Frage nach den optimalen HIPEC-Parametern wird sich in Studien am Menschen aufgrund des kleinen Patientenkollektivs, der Komplexität und der Kosten des Eingriffs nur sehr langwierig und schwierig klären lassen. Präklinische Modelle können zur kosteneffizienten und schnelleren Klärung dieser Frage beitragen. Die aus ihnen gezogenen Schlüsse könnten das onkologische Behandlungsergebnis verbessern, die therapieassoziierte Morbidität reduzieren und die Planung klinischer Studien effizienter machen. Bisher sind nur sehr wenige (Klein-) Tiermodelle beschrieben, die nicht adäquat oder nur unvollständig miniaturisiert wurden und deren Aussagekraft aufgrund dieser Einschränkungen stark limitiert sind.

Das in dieser Arbeit beschriebene Modell ist das erste seiner Art, das alle physikalischen HIPEC Parameter analog zur Anwendung im Menschen miniaturisiert. Mäuse wurden nach Implantation humaner kolorektaler Tumorzellen mit Oxaliplatin-HIPEC behandelt, um den Einfluss des Perfusatvolumens auf Therapieerfolg und Morbidität zu untersuchen.

Das Gesamtüberleben der behandelten Tiere konnte durch diese Behandlung nicht verlängert werden, doch es kam zu einer ausgeprägten, dosisabhängigen Toxizität in Form von postoperativ erhöhtem Gewichtsverlust und erhöhter Letalität. Bei fixer Dosierung, wie sie bei Oxaliplatin-HIPEC im Menschen am üblichsten ist, beeinflussten größere Perfusatvolumina die Morbidität und Mortalität. Bei fixer Konzentration

dagegen hatte das Perfusatvolumen keinen Einfluss auf Morbidität und Mortalität. Da das Perfusatvolumen die effektiv wirkende Konzentration definiert, ist es von enormer Bedeutung für die HIPEC, die auf der Konzentration als treibende Kraft der Diffusion aufbaut. Eine Standardisierung und Berücksichtigung des Perfusatvolumens beziehungsweise der Konzentration ist in den internationalen Leitlinien bzw. Konsensusempfehlungen deshalb dringend notwendig.

Selbst in Anbetracht der jüngst veröffentlichten klinischen Daten, die HIPEC mit Oxaliplatin für kolorektale Peritonealkarzinosen in Frage stellen, liefert diese Arbeit neue Erkenntnisse und das hier beschriebene Modell könnte ebenso für Untersuchungen zu Peritonealkarzinosen anderer Primären Anwendung finden.