

AWMF-Register-Nr. 010-009

Klasse: S1-Leitlinie

Anwendung der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITOC)

Application of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITOC)

Federführende Fachgesellschaft:

Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT)

Autoren:

Ried Michael¹, Eichhorn Martin², Winter Hauke², Lindner Michael³, Rudolf Hatz³, Passlick
Bernward⁴, Benedikt Haager⁴, Lopez-Pastorini Alberto⁵, Stoelben Erich⁵, Hofmann Hans-
Stefan¹

¹Abteilung für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland

²Chirurgische Abteilung, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Deutschland

³Thoraxchirurgisches Zentrum München, Klinikum der Universität München, Deutschland

⁴Klinik für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Deutschland

⁵Lungenklinik, Lehrstuhl für Thoraxchirurgie, Private Universität Witten Herdecke, Kliniken
der Stadt Köln gGmbH, Deutschland

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Ried

Abteilung für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland

Tel.: 0941/944-9801, Fax: 0941/944-9811

Michael.ried@ukr.de

Schlüsselwörter des Titels:

Hypertherme intrathorakale Chemotherapie, HITOC, HITHOC, intraoperative Chemotherapie, hypertherme Chemotherapie

Key words of the title:

Hyperthermic intrathoracic chemotherapy, HITOC, HITHOC, intraoperative chemotherapy, hyperthermic chemotherapy

Schlüsselwörter des Leitlinientextes:

Hypertherme intrathorakale Chemotherapie, HITOC, HITHOC, intraoperative Chemotherapie, Pleurakarzinose

Key words main text of the guideline:

Hyperthermic intrathoracic chemotherapy, HITOC, HITHOC, intraoperative chemotherapy, pleural carcinosis

1. Zielorientierung der Leitlinie

Ziele dieser Leitlinie sind die möglichst sichere und standardisierte Durchführung der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITOC) in Deutschland. Hierfür wurden Richtlinien zur standardisierten Durchführung der HITOC, zu perioperativen Schutzmaßnahmen für das Personal und einer einheitlichen Indikationsstellung durch die thoraxchirurgischen Kliniken mit den meisten klinischen Erfahrungen mit der HITOC in Deutschland erstellt. Diese Leitlinie entspricht einem Expertenkonsens und wurde im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) erstellt. Die Empfehlungen in dieser Leitlinie basieren auf der klinischen Erfahrung der thoraxchirurgischen Experten zur HITOC und der vorhandenen internationalen Literatur. Diese Empfehlungen sollen ärztlichen und pflegerischen Kollegen in überschaubarer und strukturierter Form als eine mögliche Hilfestellung zur einheitlichen Nomenklatur (HITOC), der technischen Durchführung des Verfahrens, der Wahl bzw. Dosierung des intrathorakalen Chemotherapeutikum, dem perioperativen Management, den Schutzmaßnahmen für das Personal und den bisher möglichen Indikationen dienen.

Die Berücksichtigung dieser Leitlinie soll in besonderem Maße durch eine korrekte Indikationsstellung und standardisierte Anwendung dieses Verfahrens zur Reduktion intraoperativer und postoperativer HITOC-assoziiierter Komplikationen führen. Daher richtet sich diese Leitlinien insbesondere an Fachärzte für Thoraxchirurgie bzw. Assistenzärzten in der Facharztweiterbildung. Das Literaturverzeichnis gibt dem Leser zusätzlich einen Überblick zur aktuellen Literatur bei der HITOC.

2. Definition

Bei der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITOC) handelt es sich um eine lokale, intraoperative Perfusion der Thoraxhöhle (Hemithorax) mit einer Chemotherapielösung nach möglichst kompletter chirurgischer Zytoreduktion (Tumorsektion) maligner Tumoren der Pleura [1].

3. Hintergrund

Insbesondere bei der Behandlung des malignem Pleuramesothelioms und des Thymoms mit pleuralem Tumorbefall (Stadium IVa) wird die HITOC additiv zur chirurgischen Zytoreduktion eingesetzt, da hier trotz radikaler Resektion häufig residuale Tumorzellen (R1-Status) in der Pleurahöhle verbleiben [2, 3, 4]. Die HITOC wird in Deutschland bereits an mindestens 17 Kliniken durchgeführt, was den Stellenwert der HITOC als zusätzliche Therapieoption bestätigt [5].

Die primären Ziele der zusätzlichen HITOC sind eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle, mit dem Ziel eine Verlängerung des Rezidiv-freien Überlebens bzw. Gesamtüberlebens zu erreichen [6]. In der internationalen Literatur wurden bisher nur Fallserien, Machbarkeitsstudien und retrospektive Studien mit geringen Patientenzahlen zur Evaluation der HITOC veröffentlicht. Die Machbarkeitsstudien beschreiben hauptsächlich die technische Anwendung der HITOC, Dosierungen der Zytostatika und potentielle Nebenwirkungen bzw. Komplikationen (z.B. Niereninsuffizienz) [4, 7, 8, 9, 10, 11]. In Deutschland wurden die Protokolle der einzelnen Kliniken zur Durchführung der HITOC hinsichtlich Wahl bzw. Dosierung der Chemotherapeutika, Temperatur bzw. Dauer der Perfusion an internationalen und nationalen Erfahrungen ausgerichtet [5].

Retrospektive Studien insbesondere zum malignen Pleuramesotheliom und zu Thymomen mit pleuraler Metastasierung zeigten erfolgsversprechende Ergebnisse [2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Jedoch gibt es weiterhin noch keine prospektive, randomisierte Studie, welche einen Vorteil der HITOC gegenüber der alleinigen Resektion zeigen konnte [21]. Ebenso gibt es keine einheitlichen Empfehlungen für die Durchführung und für ein standardisiertes perioperatives Management der HITOC. Weitere Studien zur Evaluierung der Sicherheit, aber vor allem auch der Wirksamkeit dieser Therapie (v.a. Gesamtüberleben) müssen für eine weitere klinische Etablierung der HITOC folgen.

4. Methodik

Diese Leitlinie bezieht sich auf einen Expertenkonsens zur Anwendung der hyperthermen intrathorakalen Chemotherapie (HITOC) in Deutschland, welcher im Zentralblatt für Chirurgie zur Veröffentlichung akzeptiert wurden [22].

Im Zeitraum von Oktober bis Dezember 2018 wurden Empfehlungen zur Anwendung der HITOC in Deutschland durch eine Gruppe von Experten aus fünf thoraxchirurgischen Kliniken erarbeitet. Die Empfehlungen basieren auf den klinischen Erfahrungen sowie wissenschaftlichen Arbeiten bzw. Daten der einzelnen Kliniken und einer aktuellen Literaturrecherche zur HITOC (Pubmed/Medline; Suchbegriff: hyperthermic intrathoracic chemotherapy; Stand: 19.08.2019).

Es wurden primär sechs Schwerpunkte definiert und für jeden Schwerpunkt ein bis vier Empfehlungen formuliert. Diese Empfehlungen wurden durch fünf thoraxchirurgische Zentren in Deutschland bewertet und falls nötig kommentiert oder überarbeitet. Jedes Zentrum musste jede Empfehlung mit ja (stimme zu) oder nein (stimme nicht zu) beantworten und somit explizit eine Stellungnahme abgeben. Die einzelnen Empfehlungen wurden in einer schriftlichen Konsensusumfrage im November 2018 nach folgender Graduierung sprachlich ausgedrückt: „wir empfehlen“ / „wir empfehlen nicht“ (starke Empfehlung), „wir schlagen vor“/„wir schlagen nicht vor“ (schwache Empfehlung); „kann erwogen werden“ / „kann verzichtet werden“ (offene Empfehlung, reine Expertenmeinung). Hieraus ergab sich bei allen Empfehlungen eine 100%ige Konsensstärke in Prozent und folglich eine gemeinsame Konsensusempfehlung.

5. Experten

Die Auswahl der Experten erfolgte primär durch die Auswertung der deutschlandweiten HITOC-Umfrage aus dem Jahr 2017, welche durch die Arbeitsgruppe der Abteilung für Thoraxchirurgie am Universitätsklinikum Regensburg (Priv.-Doz. Dr. med. Michael Ried, Prof. Dr. med. Hans-Stefan Hofmann) und mit Unterstützung der DGT durchgeführt wurde. Die Umfrage identifizierte 17 Kliniken, welche seit 2008 insgesamt 343 HITOC-Prozeduren durchgeführt haben, wobei die meisten HITOCs an fünf universitären thoraxchirurgischen

Kliniken erfolgten [5]. Folgende Kliniken mit Angabe der Anzahl aller Operationen mit HITOC pro Zentrum (Stand: November 2018) erstellten die Expertenempfehlung:

- Abteilung für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg und Klinik für Thoraxchirurgie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg (HITOC: n= 88)
- Chirurgische Abteilung, Thoraxklinik, Universitätsklinikum Heidelberg (HITOC: n= 92)
- Thoraxchirurgisches Zentrum München, Klinikum der Universität München (HITOC: n= 126)
- Klinik für Thoraxchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg (HITOC: n= 36)
- Lungenklinik, Lehrstuhl für Thoraxchirurgie, Private Universität Witten Herdecke, Kliniken der Stadt Köln gGmbH, Deutschland (HITOC: n= 33)

Ausgangspunkt für die Expertenempfehlungen war auch ein wissenschaftlicher Austausch im Rahmen eines HITOC-Symposiums (zertifiziert durch die Akademie der DGT) im Juni 2018 im Universitätsklinikum Regensburg. Jedes Zentrum gab am Ende des Diskussionsprozesses inklusive schriftlicher Konsensusumfrage eine finale Version der Expertenempfehlung ab, welche vom Leiter der Klinik und mindestens einem für die HITOC zuständigen bzw. erfahrenen Thoraxchirurgen bearbeitet wurde.

Alle fünf Versionen der beteiligten Kliniken wurden in gleicher Weise bewertet und zu einer gemeinsamen Expertenempfehlung zusammengefasst (Konsensstärke). Anschließend wurden bei einzelnen Empfehlungen noch kleine Anpassungen in der Formulierung vorgenommen, insofern diese mehrheitlich und nachvollziehbar von den Kliniken vorgeschlagen wurden.

6. Empfehlungen

Auf der Basis des Expertenkonsensus wurden sechs Schwerpunkte mit insgesamt 17 Empfehlungen erarbeitet, welche im Folgenden dargestellt sind.

I. Nomenklatur

E 1	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, für die hypertherme intrathorakale Chemotherapie die Bezeichnung bzw. Abkürzung „HITOC“ in Deutschland zu verwenden. ICD-10: OPS-2018: 8-546.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

In Deutschland sowie der Literatur wurden bisher zu meist die beiden Abkürzungen „HITHOC“ und „HITOC“ für die hypertherme intrathorakale Chemotherapie verwendet. Der offizielle OPS-Code für die HITOC lautet: ICD-10: OPS-2018: 8-546 HITOC.

Somit wurde mit einer 100%igen Konsensstärke die Verwendung einer einheitlichen Abkürzung „HITOC“ entsprechend der offiziellen Kodierrichtlinie vorgeschlagen.

II. Technik

E 2	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die HITOC einzeitig (d.h. in einer Operation) nach einer chirurgischen Zytoreduktion durchgeführt werden sollte.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Die HITOC sollte möglichst nur nach einer chirurgischen Zytoreduktion und in der gleichen Operation durchgeführt werden [2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 27]. In Ausnahmefällen, wie z.B. bei hämodynamischer Instabilität, kann die HITOC auch zweizeitig innerhalb der ersten postoperativen Tage erfolgen. Hierfür können die Drainagen für die Perfusion bereits am Ende der ersten Operation platziert werden [4, 6]. Bei der chirurgischen Zytoreduktion werden lungenerhaltende Verfahren mittels Pleurektomie/Dekortikation (P/D) und erweiterter P/D (mit Resektion von Zwerchfell und/oder Perikard) gegenüber der extrapleurale Pneumonektomie (EPP) favorisiert [20, 28, 29, 30]. Die HITOC kann nach beiden Prozeduren durchgeführt werden, wobei durch eine EPP die postoperative Morbidität und Letalität per se deutlich erhöht sind [7, 8, 9, 10, 14, 26, 30].

Sollte die HITOC ohne eine chirurgische Zytoreduktion durchgeführt werden, so handelt es sich hierbei nur um eine rein palliative Versorgung [1, 30]. Dies wurde in früheren Publikationen als intrapleurale Perfusion beschrieben, jedoch zeigte sich hier in der Regel lediglich der Effekt einer Pleurodese [31, 32, 33]. Daher sehen wir die primäre Indikation zur zusätzlichen HITOC nur im Rahmen eines multimodalen Behandlungskonzeptes, bei dem die chirurgische Zytoreduktion (komplette, makroskopische Tumorresektion) die Basis der Therapie darstellt.

E 3	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die HITOC am geschlossenen Thorax durchgeführt werden sollte.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

In Deutschland wird die HITOC nahezu immer am geschlossenen Thorax durchgeführt, dies bestätigt auch die internationale Literatur [11]. [2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26]. Für einen besseren Schutz des Personals mit geringerer Gefahr der Exposition gegenüber dem Chemotherapeutikum ist ebenfalls die geschlossene Technik zu empfehlen.

E 4	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die HITOC bei 42°C Perfusions- bzw. Ausflusstemperatur durchgeführt werden sollte.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

In der Literatur und bei der der Umfrage zur HITOC in Deutschland wird eine Temperatur der Perfusionslösung von 42°C angegeben [2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26]. Um die gleichmäßige Erwärmung des Thorax zu dokumentieren, schlagen wir zudem die Messung der intrathorakalen Temperatur an mindestens zwei Stellen (Einfluss- und Ausflusdrainage) vor.

E 5	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die HITOC für eine Dauer von 60 Minuten durchgeführt werden sollte.	

Konsensstärke [%]	100% (5/5)
-------------------	------------

Kürzere Perfusionszeiten als 60 Minuten sollten vermieden werden. Eine Verlängerung der Perfusionsdauer auf 90 Minuten kann erwogen werden. Daten zu einem Vorteil von 90 Minuten Perfusionsdauer im Vergleich zu 60 Minuten liegen nicht vor. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten zwischen den Zentren empfehlen wir jedoch, dass eine einheitliche Perfusionsdauer von 60 Minuten verwendet werden sollte.

III. Chemotherapeutikum

E 6	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass Cisplatin als intrathorakales Chemotherapeutikum bei der HITOC verwendet werden sollte.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

In der Literatur wird Cisplatin als das häufigste Chemotherapeutikum für die HITOC beschrieben und sollte folglich als Basis-Chemotherapeutikum verwendet werden [2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26]. Für Cisplatin wurden in-vitro an humanen Mesotheliomzellen antineoplastische Effekte und eine Induktion der Apoptose nachgewiesen [32, 33, 37]. Cisplatin kann bei der HITOC im Vergleich zur systemischen Gabe mit einer deutlich höheren Konzentration bei zugleich geringen systemischen Nebenwirkungen angewendet werden [3, 22, 23, 38]. Eine Hyperthermie steigert die Wirksamkeit (Zytotoxizität) und lokale Eindringtiefe des Cisplatin [32, 33, 36].

Wir schlagen somit vor, dass Cisplatin als intrathorakales Chemotherapeutikum der 1. Wahl bei der HITOC beim Pleuramesotheliom und metastasiertem Thymom/Thymuskarzinom verwendet werden sollte. Neben Cisplatin werden auch andere Chemotherapeutika (z. B. Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Mitomycin) in unterschiedlicher Dosierung und in Kombination verwendet [2, 3, 13, 16, 17, 18, 19, 22, 38]. Zudem könnte Doxorubicin als Monotherapie bei ausgewählten Indikationen (z.B. Sarkomen) nach interdisziplinärer Besprechung mit den Onkologen eingesetzt werden. Zu anderen Chemotherapeutika

existieren bisher nur einzelne Fallberichte, so dass diese bei anderen Tumorentitäten nur als Einzelfallentscheidung und nach onkologischer Absprache eingesetzt werden sollten.

E 7	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass eine maximale Dosierung von Cisplatin von 225 mg/m ² Körperoberfläche nicht überschritten wird.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

In der Literatur zur HITOC wird die Dosierung meist analog zur systemischen Applikation in mg/m² KOF angegeben [2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26]. Das Perfusatvolumen scheint zusätzlich eine wichtige Rolle zu spielen und liegt unserer Erfahrung bzw. Daten nach in der Regel bei ca. 4 Liter und sollte auf maximal 6 Liter beschränkt werden. Zur besseren Vergleichbarkeit der Perfusatkonzentration des Medikamentes ist neben der Angabe der Menge bezogen auf die Körperoberfläche folglich auch die Angabe des Perfusatvolumens sinnvoll, in dem die Menge gelöst wird.

Die maximal tolerierbare Cisplatindosierung für die HITOC beträgt 225 mg/m² KOF und wurde in einer Phase I-II Studie im Jahr 2006 festgelegt. In dieser klinischen Studie konnte auch gezeigt werden, dass das Überleben von Patienten mit höherer Dosierung (175-225 mg/m² KOF) signifikant besser war als für Patienten mit niedriger Dosierung (50-150 mg/m² KOF) [6]. Jedoch zeigten höhere Dosierungen auch vermehrt Komplikationen, v.a. die postoperative Niereninsuffizienz betreffend [7].

Das Ausmaß einer Apoptose residueller Tumorzellen wird maßgeblich von der Art, Konzentration und Temperatur des Chemotherapeutikums beeinflusst [36, 37]. Hier bietet die HITOC den großen Vorteil sowohl eine homogene Verteilung des Medikamentes in der Pleurahöhle (nach Zytoreduktion) als auch den direkten Kontakt zu verbliebenen Tumorzellen zu ermöglichen [1, 5].

E 8	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass Cisplatin in einer Dosierung von 150-175 mg/m ² Körperoberfläche verwendet werden sollte.	

Konsensstärke [%]	100% (5/5)
-------------------	------------

Als intraoperatives Chemotherapeutikum bei der HITOC wird in nahezu allen Studien Cisplatin mit einer Dosierung von 50 – 250 mg/m² Körperoberfläche beschrieben [1, 5]. Untersuchungen aus Regensburg konnten eine ca. 55-fach höhere lokale Cisplatinkonzentration im Perfusat verglichen mit der Serumkonzentration nachweisen [23]. In der aktuellen Literatur wird eine Dosierung von Cisplatin zwischen 150-175 mg/m² KOF empfohlen [5, 9, 10]. Höhere Dosierungen sind möglicherweise mit einem verbesserten Überleben, aber dann auch erhöhter Komplikationsrate bei Patienten mit einem Pleuramesotheliom assoziiert [6, 9]. Bei Patienten mit Thymomen liegen bisher dazu keine validen Daten vor [2, 4, 12, 13, 14, 15, 16, 18].

IV. Perioperatives Management

E 9	Empfehlung	2019
	Eine perioperative Flüssigkeitsbilanzierung inklusive einer forcierten Diurese sollte durchgeführt werden.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Wir empfehlen ein perioperatives Flüssigkeitsmanagement zur Verringerung postoperativer renaler Komplikationen [4, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 23].

E 10	Empfehlung	2019
	Eine zusätzliche perioperative Gabe einer Nephro- bzw. Zytoprotektion kann in der klinischen Anwendung erwogen werden.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Zusätzlich zur perioperativen Flüssigkeitsbilanzierung kann die perioperative Gabe einer Nephro- bzw. Zytoprotektion erwogen werden. Hierfür wurden in der Literatur die Medikamente Natriumthiosulfat und Amifostin beschrieben [6, 7, 8, 9, 10, 32].

E 11	Empfehlung	2019
------	------------	------

	Eine perioperative Thromboseprophylaxe sollte bei der HITOC analog zu großen thoraxchirurgischen Eingriffen durchgeführt werden.
Konsensstärke [%]	100% (5/5)

Da es sich um große thoraxchirurgische Eingriffe bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen handelt, sollte eine perioperative Thromboseprophylaxe erfolgen. Hier verweisen wir auf die Leitlinie zur Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) (AWMF Registrierungsnummer: 003-001, Entwicklungsstufe: S3).

V. Schutzmaßnahmen

E 12	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass perioperative Schutzmaßnahmen für das Personal (verstärkte/doppelte Handschuhe, verstärkter/wasserdichter Kittel und Schutzbrille) bei der HITOC durchgeführt werden sollten.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Während der HITOC sollten spezielle Schutzmaßnahmen (verstärkte/doppelte Handschuhe, verstärkter/wasserdichter Kittel und Schutzbrille) für das Personal eingehalten werden. Dies wird in deutschen Kliniken bereits größtenteils umgesetzt [5]. Empfehlenswert ist es, diese Schutzmaßnahmen vor Initiierung eines HITOC-Programms in Kooperation mit dem Arbeitsschutz festzulegen. Spezielle Schulungen zu Sicherheitsmaßnahmen werden von den Anbietern der HITOC-Geräte angeboten und sollten von den jeweiligen Kliniken auch angenommen werden. Intraoperativ sollte sich auch nur die Mindestmenge an Personal während der HITOC in direkter Umgebung zum Patienten befinden. Bei adäquater Konnektion des Perfusionssystems mit den Drainagen und korrekter Durchführung der Chemotherapieperfusion sind nach den Erfahrungen der Autoren keine wesentlichen Zwischenfälle zu erwarten. Deutlich mehr Erfahrungen gibt es bei der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC), bei welcher ähnliche Schutzmaßnahmen empfohlen werden [33, 34].

E 13	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass Drainagesekrete nach HITOC in geschlossenen Behältern entsorgt werden sollen.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Das Chemotherapeutikum (Cisplatin) kann hauptsächlich in der Perfusionslösung nachgewiesen werden, während hingegen eine systemische Resorption oder die Ausscheidung im Urin als sehr gering eingeschätzt wird [3, 23, 24]. Die Konzentration im Urin nach i.v. Cisplatingabe ist als wesentlich höher einzustufen als nach der HITOC. Da auch hier keine gesonderte Entsorgung empfohlen wird, sehen wir auch nach der HITOC keinen Grund für eine spezielle Entsorgung. Wir empfehlen daher nur die Entsorgung der Drainagesekrete in geschlossenen Behältern. Zusätzliche bzw. erweiterte Schutzmaßnahmen (z.B. Entsorgung von Urin) bleiben den einzelnen Kliniken selbst überlassen und es wird auch auf die Erfahrungen bei der HIPEC verwiesen [33, 34, 35].

E 14	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die genannten Schutzmaßnahmen für das Personal beim Wechsel der Thoraxdrainagensysteme bis 48h postoperativ durchgeführt werden sollten.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Zur HITOC gibt es noch keine Studien, die sich im Speziellen mit der Dauer der postoperativen Schutzmaßnahmen beschäftigt haben [5]. Hier können wir uns nur auf die Erfahrungen der Kliniken und bei der HIPEC berufen [33, 34, 35]. Da die Konzentration von Cisplatin in der Perfusionslösung innerhalb der ersten 24 Stunden deutlich abfällt, empfehlen wir beim Kontakt mit dem Drainagesekret die Schutzmaßnahmen für mindestens 48 Stunden aufrecht zu erhalten [24]. Bei der HIPEC wurden diese Maßnahmen sogar auf 72 Stunden erweitert, wobei hier auf Grund der größeren viszeralen Resorptionsfläche auch höhere Konzentrationen zu erwarten sind [33, 34].

VI. Indikationen

E 15	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die HITOC beim malignen Pleuramesotheliom als zusätzliche Therapieoption im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzeptes angeboten werden kann.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

In Deutschland wurde das maligne Pleuramesotheliom als Hauptindikation zur HITOC von jeder Klinik bestätigt [11]. Auch international ist dies die häufigste Tumorentität für die HITOC [2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 18, 20, 23, 24, 26, 36]. Es gelten die gleichen Kriterien für die Indikation zur zusätzlichen HITOC wie bei der Indikationsstellung zur chirurgischen Zytoreduktion innerhalb einer multimodalen Behandlung, so dass die HITOC als zusätzliche Therapieoption eingesetzt werden kann. Bei den drei unterschiedlichen histologischen Subtypen des malignen Pleuramesothelioms ist der epitheloide Subtyp die Hauptindikation [10, 11, 18]. Patienten mit diesem Subtyp scheinen am meisten von einer Tumorresektion und anschließender HITOC zu profitieren, dies auch bei nachgewiesener Lymphknoten-Metastasierung [10, 11]. Die HITOC kann ebenfalls bei ausgewählten Patienten mit einem biphasischem Subtyp angewendet werden. Bei beiden Subtypen sollte neben dem Tumorstadium (Größe, Infiltration, Lymphknotenstatus) auch der Allgemeinzustand (Performance-Status) des Patienten berücksichtigt werden [4]. Der sarkomatoide Subtyp hingegen zeigte trotz radikaler Therapie eine insgesamt schlechte Prognose und sollte unserer Ansicht nach nicht als Indikation zur chirurgischen Zytoreduktion mit HITOC gelten [5, 10, 11, 12].

E 16	Empfehlung	2019
	Wir schlagen vor, dass die HITOC nach chirurgischer Zytoreduktion als zusätzliche Therapieoption beim Thymom mit primärer oder sekundärer (Rezidiv) pleuraler Aussaat (Stadium IVa) angeboten werden kann.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Das pleural metastasierte Thymom und Thymuskarzinom stellen die zweithäufigste Indikation für die HITOC dar [12, 13, 14, 15, 16, 17, 19]. Auch hier gelten die gleichen Kriterien für die

Indikation zur zusätzlichen HITOC wie bei der Indikationsstellung zur chirurgischen Zytoreduktion im Rahmen der multimodalen Behandlung.

E 17	Empfehlung	2019
	Die HITOC kann bei der sekundären Pleurakarzinose in ausgewählten Fällen und als Einzelfallentscheidung angeboten werden.	
Konsensstärke [%]	100% (5/5)	

Zur Anwendung der HITOC bei der sekundären Pleurakarzinose kann auf der Basis des Expertenkonsens nur eine offene Empfehlung ausgesprochen werden, da nur sehr wenig Daten und Erfahrungen vorhanden sind [27, 37, 38]. Analog zu den beiden Hauptindikationen gelten die gleichen Kriterien für die Indikationsstellung – potentiell kurativer Therapieansatz bei Ausschluss einer Fernmetastasierung. Als häufigste Tumorentität für die Indikation zur HITOC bei einer sekundären Pleurakarzinose wurde das pleural metastasierte, aber sonst lokal begrenzte Lungenkarzinom beschrieben [5].

7. Zusammenfassung

Diese S1-Leitlinie soll als Hilfestellung für ein möglichst standardisiertes Vorgehen bei der HITOC in Deutschland dienen. Hierdurch sollen postoperative Komplikationen durch die HITOC vermindert und eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht werden. Die ausgewählten Experten für die vorliegende Expertenempfehlung zur Anwendung der HITOC in Deutschland können eine klinische Erfahrung in ihren fünf thoraxchirurgischen Zentren von kumulativ mittlerweile über 375 HITOC-Prozeduren in den letzten Jahren vorweisen. Die perioperative Komplikationsrate durch die zusätzliche HITOC wird durch die Experten als gering eingestuft. Voraussetzungen für ein erfolgreiches HITOC-Programm sind die richtige Indikationsstellung zur HITOC, eine standardisierte Durchführung der HITOC, ein angepasstes perioperatives Management und spezielle Schutzmaßnahmen für das Personal. Bei der perioperativen Betreuung der HITOC-Patienten sollte auf eine adäquate Flüssigkeitsbilanzierung geachtet werden. Eine zusätzliche medikamentöse Nephro- bzw.

Zytoprotektion kann erwogen werden, um das Risiko einer postoperativen Niereninsuffizienz weiter zu vermindern. Die vorhandenen Studien zeigen neben den geringen Komplikationsraten erste vielversprechende Überlebensdaten.

Interessenkonflikt

Die Angaben zu den Interessen wurden mit dem Formblatt der AWMF von 2018 erhoben. Danach wurden die Interessen vom Koordinator einer Bewertung der Interessen auf thematischen Bezug zur Leitlinie vorgenommen. Seine Angaben der Interessen wurden von Prof. Dr. Hans-Stefan Hofmann bewertet. Es gab keine Interessenkonflikte, die eine Konsequenz wie Stimmenthaltung erforderlich gemacht hätte.

Die zusammenfassenden Angaben zu den Interessenkonflikten der einzelnen Autoren dieser Leitlinie finden sich im Anhang.

Verabschiedung durch den Vorstand der beteiligten Fachgesellschaft

Die Leitlinie wurde durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie (DGT) am 29.09.2019 verabschiedet.

8. Literaturverzeichnis

1. Hofmann HS, Wiebe K. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. Chirurg 2010; 81 (6): 557-62.

2. De Bree E, van Ruth S, Baas P et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma or pleural metastases of thymoma. *Chest* 2002; 121: 480-487.
3. Van Ruth S, Baas P, Haas R, Rutgers E, Verwaal V, Zoetmulder FA. Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 176-182.
4. Ried M, Potzger T, Braune N et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion for malignant pleural tumors: perioperative management and clinical experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 43 (4): 801-807.
5. Ried M, Hofmann HS, Dienemann H, Eichhorn M. Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITHOC) in Germany. *Zentralbl Chir* 2018; 143 (3): 301-306.
6. Markowiak T, Hofmann HS, Ried M. Intraoperative hypertherme intrathorakale Chemotherapie. Aktueller Stand. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 2019; 33: 15-19.
7. Richards WG, Zellos L, Bueno R et al. Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1561-1567.
8. Zellos L, Richards WG, Capalbo L et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137 (2): 453-458.
9. Tillemann TR, Richards WG, Zellos L et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: A phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138 (2): 405-411.
10. Sugarbaker DJ, Gill RR, Yeap BY et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145 (4): 955-963.
11. Burt BM, Richards WG, Lee HS, Bartel S, Dasilva MC, Gill RR, Jaklitsch MT, Johnson BE,

Swanson SJ, Bueno R, Sugarbaker DJ. A Phase I Trial of Surgical Resection and Intraoperative Hyperthermic Cisplatin and Gemcitabine for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2018; 13 (9): 1400-1409.

12. Hofmann HS, Ried M. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy in thoracic surgery. *Chirurg* 2019; 90 (8): 681-694. doi: 10.1007/s00104-019-0989-y.

13. Refaely Y, Simansky DA, Paley M, et al. Resection and perfusion thermochemotherapy: A new approach for the treatment of thymic malignancies with pleural spread. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 366-370.

14. Yellin A, Simansky DA, Ben-Avi R et al. Resection and heated pleural chemoperfusion in patients with thymic epithelial malignant disease and pleural spread: A single-institution experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145 (1): 83-9.

15. Yu L, Jing Y, Ma S, Li F, Zhang YF. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intrapleural chemotherapy to treat thymoma or thymic carcinoma with pleural dissemination. *Onco Targets Ther* 2013; 10; 6: 517-521.

16. Ried M, Neu R, Schalke B, Sziklavari Z, Hofmann HS. Radical pleurectomy and hyperthermic intrathoracic chemotherapy for treatment of thymoma with pleural spread. *Zentralbl Chir* 2013; 138 (1): S52-57.

17. Ambrogi MC, Korasidis S, Lucchi M et al. Pleural recurrence of thymoma: surgical resection followed by hyperthermic intrathoracic perfusion chemotherapy†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49 (1): 321-326.

18. Bertoglio P, Ambrogi MC, Chella A et al. Is less also better? A single-institution experience on treatment of early stage Malignant Pleural Mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43 (7): 1365-1371.

19. Maury JM, Girard N, Tabutin M et al. Intra-Thoracic Chemo-Hyperthermia for pleural recurrence of thymoma. *Lung Cancer* 2017; 108: 1-6.

20. Ambroggi MC, Bertoglio P, Aprile V, Chella A et al. Diaphragm and lung-preserving surgery with hyperthermic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155 (4): 1857-1866. e2.
21. Zhao ZY, Zhao SS, Ren M et al. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy on the malignant pleural mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 100640-100647.
22. Ried M, Eichhorn M, Winter H, Grützner U, Lindner M, Hatz RA, Haager B, Passlick B, Galetin T, Lopez-Pastorini A, Stoelben E, Hofmann HS. Expert Recommendation for the Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITOC) in Germany. *Zentralbl Chir* 2019 10. doi: 10.1055/a-0934-7806. [Epub ahead of print]
23. Rusch V, Saltz L, Venkatraman E et al. A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994; 12 (6): 1156-1163.
24. Ried M, Potzger T, Braune N et al. Local and systemic exposure of cisplatin during hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion after pleurectomy and decortication for treatment of pleural malignancies. *J Surg Oncol* 2013 ; 107: 735-740.
25. Ried M, Lehle K, Neu R, Diez C, Bednarski P, Sziklavari Z, Hofmann HS. Assessment of cisplatin concentration and depth of penetration in human lung tissue after hyperthermic exposure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47 (3): 563-6.
26. Ishibashi H, Kobayashi M, Takasaki C et al. Interim results of pleurectomy/decortication and intraoperative intrapleural hyperthermic cisplatin perfusion for patients with malignant pleural mesothelioma intolerable to extrapleural pneumonectomy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 63: 395-400.
27. Migliore M, Calvo D, Criscione A et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrapleural chemotherapy for malignant pleural diseases: preliminary experience. *Future Oncol* 2015 ; 11: 47-52.
28. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux DJ, Hasegawa S, Kernstine KH, Waller D, Rami-Porta R. Recommendations for uniform definitions of surgical

techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus report of the international association for the study of lung cancer international staging committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol* 2011; 6 (8): 1304-1312.

29. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, Snee M, O'Brien M, Thomas G, Senan S, O'Byrne K, Kilburn LS, Spicer J, Landau D, Edwards J, Coombes G, Darlison L, Peto J; MARS trialists. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (8): 763-772.

30. Rusch V, Baldini EH, Bueno R et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145: 909-910.

31. Matsuzaki Y, Shibata K, Yoshioka M, Inoue M, Sekiya R, Onitsuka T, Iwamoto I, Koga Y. Intrapleural perfusion hyperthermo-chemotherapy for malignant pleural dissemination and effusion. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 127-31.

32. Sugarbaker DJ, Bueno R, Krasna MJ, Mentzer SJ, Zellos L. *Adult Chest Surgery*. The McGraw-Hill Companies, Inc. 2009; S. 885-890.

33. Schenk KE, Schierl R, Angele M et al. Cisplatin and oxaliplatin surface contamination in intensive care units (ICUs) and hospital wards during attendance of HIPEC patients. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89 (6): 991-996.

34. Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Surg Oncol* 2016; 25 (3): 308-14.

35. Brücher BL, Piso P, Verwaal V et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest* 2012; 30 (3): 209-224.

36. Luzzi L, Franchi F, Dapoto A, Ghisalberti M, Corzani R, Marrelli D, Marchetti L, Paladini P, Scolletta S. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy after extended pleurectomy and

decortication for malignant pleura mesothelioma: an observational study on outcome and microcirculatory changes. J Thorac Dis 2018; 10 (Suppl 2): 228-236.

37. Zhou H, Wu W, Tang X, Zhou J, Shen Y. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96 (1): e5532.

38. Migliore M, Nardini M. Does cytoreduction surgery and hyperthermic intrathoracic chemotherapy prolong survival in patients with N0-N1 nonsmall cell lung cancer and malignant pleural effusion? Eur Respir Rev 2019 31; 28 (153). pii: 190018. doi: 10.1183/16000617.0018-2019.

Erstveröffentlichung: 10/2019

Nächste Überprüfung geplant: 10/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online