

## Primäres Mammakarzinom

# Arteria-subclavia-Infusion als intraarterielle Induktionschemotherapie

Die regionale Chemotherapie in Form der intraarteriellen Infusion hat den Vorteil der Anflutung des Zytostatikums in höherer Konzentration und damit einer erhöhten Gewebeaufnahme im Zielgebiet mit daraus resultierender stärkerer Wirkung am Tumor. Niedrige Zytostatikakonzentrationen im venösen Abfluss aus der Tumorregion und damit reduzierte systemische Toxizität garantieren durchwegs sehr gute Lebensqualität, wie die Autoren im folgenden Beitrag anhand eigener Daten erläutern.

Die Therapie des Mammakarzinoms ist in allen Stadien der Erkrankung in Leitlinien definiert. Sie stützt sich auf evidenzbasierte Daten der jeweils aktuellen Studienergebnisse. Ein wesentlicher Wandel hat sich in den letzten Jahrzehnten insofern vollzogen, als von der radikalen Mastektomie mit Entfernung des Musculus pectoralis major immer mehr Abstand genommen wurde und der Trend vor allem im letzten Jahrzehnt zunehmend in Richtung brusterhaltender Verfahren ging. Dies hatte seinen Grund nicht zuletzt darin, dass das Mammakarzinom schon sehr früh potenziell eine systemische Erkrankung darstellt und ein lokaler, radikaler Eingriff dem gesamten Krankheitsbild und damit der Prognose nicht mehr gerecht wird.

### Präoperative Induktionschemotherapie

Das Prinzip der präoperativen Induktionschemotherapie zum Zweck der Tumorschrumpfung wurde seit Mitte der 80er-Jahre in Paris von Claude Jacquillat und David Khayat verfolgt. Man beobachtete unter dosisintensivierter Chemotherapie eindrucksvolle Verkleinerungen primärer Mammakarzinome. Dadurch wurden einerseits primär inoperable Tumore operabel, andererseits konnte bei kleineren Tu-



K. R. Aigner, Burghausen



J. Jansa, Traunstein

moren auch brusterhaltend operiert werden. Dies führt im Falle der Amputation zu einer niedrigeren Lokalrezidivrate, im Falle sehr starker Tumorverkleinerungen (Downsizing) zur Senkung der Amputationsrate. Eine gute lokale Tumorkontrolle, bedingt durch rasches und anhaltendes Schrumpfen des Tumors, ist ein wichtiger Prognosefaktor. Die präoperative Induktionschemotherapie führt anerkanntermaßen zu einem gesteigerten Anteil brusterhal-

tender Operationen. Ein großes Problem bei dosisintensivierter Therapie ist die hohe Toxizität beim Patienten. So werden komplette Remissionsraten von 15 bis 25% nur unter Inkaufnahme stärkster Nebenwirkungen erreicht. Neurologische Schäden wie Hand-Fuß-Syndrom mit Schwierigkeiten beim Gehen oder Rollstuhlpflichtigkeit, Unfähigkeit, einen Gegenstand sicher in der Hand zu halten, Fatigue-Syndrom mit quälender Müdigkeit und Leistungsknick sind keine Seltenheit. Angesichts der unter empfohlenen Therapierichtlinien erreichten Ergebnisse samt Nebenwirkungen irritiert umso mehr eine Publikation aus „Lancet Oncology“: „Kuba schlägt USA.“ In den 5-Jahres-Überlebensraten beim Mammakarzinom liegt Kuba knapp vor den USA. Deutschland nimmt unter 31 Ländern den 15. Platz ein. Ein Land wie Kuba, das ohne vergleichbare



Abb. 1: Implantation eines Jet-Port-Allround-Katheters (PfM Köln) End-zu-Seit in die A. subclavia



Abb. 2: A.-subclavia-Infusion über implantierten Jet-Port-Allround-Katheter

finanzielle Mittel bei den teuren Therapieprogrammen der westlichen Welt nicht mithalten kann, präsentiert dennoch anscheinliche Ergebnisse. Dies könnte bedeuten, dass möglicherweise das Teuerste nicht immer das Beste ist. Statistische Bemühungen mit kurzen Verlängerungen progressionsfreier Intervalle rechtfertigen nicht den großen Aufwand. Was man erwartet, sind eindeutige Ergebnisse mit verlängertem Überleben bei guter Lebensqualität. Diese Fragestellung zieht sich wie ein roter Faden durch alle Sparten der Tumorthera- pie. Leitlinien empfehlen jeweils die neuesten evidenzbasierten Ergebnisse. Sie sollen aber dennoch keine starren Kochbuchan- weisungen sein, die des Mitdenkens ent- binden – „Clinical practice guidelines do not replace individual clinical expertise“. Nimmt man die lokale Tumorkontrolle nur als einen Baustein des Gesamtkonzepts der Leitlinientherapie, so ist diese mit der arte- riellen Gabe der Chemotherapie wesentlich schneller, eindrucksvoller und ohne die be- lastenden Nebenwirkungen zu erreichen.

### Regionale Chemotherapie

Regionale Chemotherapie in Form der in- traarteriellen Infusion von Chemothera- peutika ist nur bedingt als örtlich be- grenzte Therapie zu sehen, da sie ledig- lich die Applikation über den arteriellen Zugang durch das Tumorbett mit an- schließendem Übergang in den syste- mischen Kreislauf bedeutet. Die intraarte- rielle Gabe hat den Vorteil der Anflutung des Zytostatikums in höherer Konzentra- tion und damit einer erhöhten Gewebe- aufnahme im Zielgebiet mit daraus resul- tierender stärkerer Wirkung am Tumor. Niedrige Zytostatikakonzentrationen im venösen Abfluss aus der Tumorregion und damit reduzierte systemische Toxizität ga- rantieren durchwegs sehr gute Lebensqua- lität. In einer Studie\* an 53 Patientinnen mit primärem Mammakarzinom, welche die Amputation verweigerten, wurde bei 34 Patientinnen nach Lumpektomie eine adjuvante intraarterielle Chemotherapie über die A. subclavia durchgeführt. 19 Pa- tientinnen erhielten eine Induktionsche- motherapie und Restaging mit Lumpek- tomie nach drei Behandlungszyklen. Die Therapien wurden initial über angiogra- fisch platzierte Katheter mit 15-minütigen Kurzinfusionen über fünf Tage durchge- führt. Dies erfordert im Therapiezeitraum



Abb. 3: Mammakarzinom vor regionaler Che- motherapie

Betruhe. Die überwiegende Zahl der Pa- tientinnen entschloss sich daraufhin zur Implantation (Abb. 1 u. 2) eines perma- nenten Jet-Port-Allround-Katheters (PfM Köln). Das Mammakarzinom ist per se sehr chemosensibel, besonders im höheren Konzentrationsbereich, und auch sehr gut vaskularisiert. Dadurch ist im Falle des Ansprechens auf die Therapie eine Tumor- verkleinerung bereits innerhalb der ersten Therapiewoche zu sehen. In unserer Stu- die war schon innerhalb von drei Behand- lungszyklen eine eindeutige Verschiebung der größeren T3- und T4-Tumore in Rich- tung kleinerer Tumordurchmesser T1 und T2 zu verzeichnen. In 26% der Fälle wurde eine histologische Komplettremis- sion und in 48% eine partielle Remission erzielt. T4-Tumore reduzierten sich zu 10,5% posttherapeutisch, während die Anzahl der T1-Tumore entsprechend zu- nahm. Dies ist ein Ergebnis, welches ent- sprechend auch bei Leber- oder Lungen- metastasen des Mammakarzinoms nach Induktionschemotherapie beobachtet wurde. Nach einer Beobachtungszeit von 16 Jahren war die mediane Überlebens- zeit noch nicht erreicht. 9 Patienten (17%) hatten ein Lokalrezidiv und 7 Patienten waren in Tumorprogression verstorben.

### Nebenwirkungen

Was bei der regionalen Chemotherapie des Mammakarzinoms auffällt, sind die gerin- gen bis gar nicht vorhandenen Nebenwir- kungen. Relevante hämatologische Toxi- zität, welche eine Antibiotikaphylaxe, Blutersatz oder Thrombozytenkonzentrate erforderte, trat in der Studie nie auf. Das Fatigue-Syndrom mit Leistungsknick wurde ebenfalls nicht beobachtet. Haarausfall war allenfalls moderat und trat normalerweise gar nicht auf. Perücken waren nicht erfor- derlich, ebenso wenig Krankschreibungen. Die Frauen benötigten keine Haushaltshil-



Abb. 4: Mammakarzinom nach 3 Zyklen A.-sub- clavia-Infusion mit Adriamycin, Mitomycin C und Cisplatin

fen, sie gingen vielmehr zwischen den The- rapien ihrer Arbeit im Haushalt oder ihrem Beruf nach. Gerade im Hinblick auf die unvergleichlich bessere Lebensqualität bei sehr guten klinischen Ergebnissen mit rasch eintretenden Tumorverkleinerungen oder Komplettremissionen (Abb. 3 u. 4) ist zu überlegen, inwieweit nebenwirkungsreiche Therapiekonzepte indiziert und gerechtfer- tigt sind. Eine Verlängerung des progressi- onsfreien Intervalls um wenige – oft nur zwei bis drei – Monate wird mitunter nur mit schweren Nebenwirkungen erkauf- t, häufig auch mit sehr kostenintensiven The- rapien. Der entscheidende Parameter der Verlängerung der Überlebenszeit und vor allem des symptomfreien Überlebens wird in der neueren Literatur leider nicht mehr wesentlich betont. So konnte auch in einer randomisierten Studie zur Hochdosis-Che- motherapie im Vergleich zur Standard-Che- motherapie kein Überlebensvorteil erzielt werden. Die Nebenwirkungen waren jedoch beträchtlich.

### Fazit

Leitlinien sind keine starren Zwangsj- acken. Sie sind einem ständigen Wandel infolge neuerer Erkenntnisse unterwor- fen. Ein Konzept dabei könnte sein, bei gleichbleibenden oder verbesserten Über- lebenszeiten doch die Lebensqualität in den Vordergrund zu stellen.

\* Aigner KR, *Cancer Therapy* 2008; 6: 67-72

Autoren:

Prof. Dr. med. Karl R. Aigner<sup>1</sup>  
und Dr. med. Josef Jansa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medias Klinikum GmbH & Co KG, Abteilung  
für onkologische Chirurgie,  
Krankenhausstraße 14a, Burghausen

<sup>2</sup> Gynäkologische Praxis, Maxplatz 5, Traunstein  
onk100200