

Isolierte Thoraxperfusion mit Infusion der A. carotis bei fortgeschrittenen chemoresistenten Tumoren der Glandula Parotis

Karl R. Aigner und Emir Selak

- 9.1 Einleitung – 122
- 9.2 Material und Methoden – 122
- 9.3 Patienten – 123
- 9.4 Diskussion – 124
- Literatur – 125

9.1 Einleitung

Die regionale Chemotherapie ist facettenreich und setzt voraus, dass indikationsbezogen jeweils die adäquate Applikationstechnik zur Anwendung kommt. Potentiell gute Ergebnisse werden beeinträchtigt, wenn in voroperierten narbigen Gebieten mit unterbrochener oder extrem reduzierter arterieller Blutversorgung oder vorbestrahlungsbedingter Bindegewebsfibrose [4] arteriell infundiert wird oder wenn der Tumor seine arteriellen Versorgungsgrenzen überschritten hat und in benachbarte Gebiete infiltriert ist.

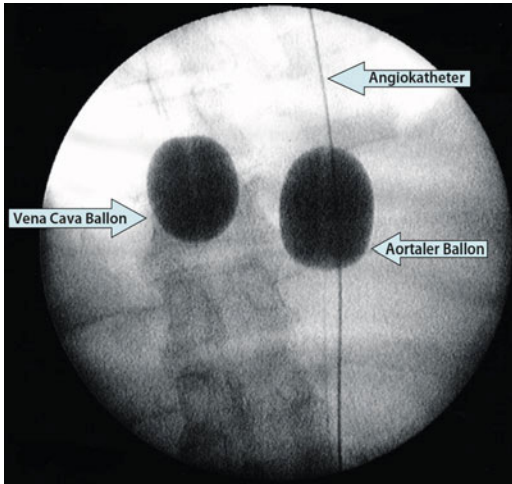
Der theoretische Vorteil der intraarteriellen Chemotherapieapplikation ist klinisch ganz offensichtlich [1–4]; er wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht [1, 4–11]. In den letzten zwei Jahrzehnten gewann die Radiochemotherapie einen festen Platz in Behandlungsprotokollen [12–15], und mit der hochdosierten intraarteriellen Cisplatininfusion wurde eine grundlegende Verbesserung der Zytostatikaexposition erzielt. Tatsächlich wurden in Bezug auf lokale Tumorkontrolle die besten Ergebnisse erreicht, wenn die Chemotherapie mit Strahlentherapie kombiniert wurde, obwohl dabei ein erhöhtes Risiko der Schädigung umgebender Gewebe besteht. Bei extrem großen Tumoren jedoch kann die Strahlentherapie nicht angewendet werden, und die Chemotherapie allein ist nicht effizient genug, um eine wesentliche Remission zu bewirken. Bei der intraarteriellen Chemotherapie ist der gesamte Vorteil dieser Methode auf die Zeit der ersten Passage des Zytostatikums durch das Tumorbett begrenzt, da die Zytostatikakonzentration im rezirkulierenden Blut der einer systemischen Chemotherapie entspricht, sobald das Medikament im venösen Abfluss hinter dem Tumoreal verdünnt wird. Eine Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens kann jedoch die Zytostatikaexposition erhöhen. Die Grundsatzfrage ist, ob es möglich ist, optimale Sofort- und Langzeitergebnisse bei guter Lebensqualität und ohne beeinträchtigende oder verstümmelnde Begleiterscheinungen zu erreichen.

9.2 Material und Methoden

Die hier beschriebene Behandlungsform wird angewendet bei Patienten mit extrem großen und nicht resektablen Tumoren der Kopf-Hals-Region, welche auf sonstige Therapien nicht mehr ansprechen und nach oder während systemischer Chemotherapie progredient sind.

Die isolierte Thoraxperfusion (ITP), welche hier zum Einsatz kommt, kann als segmentale intraarterielle Chemotherapie der isolierten Kopf-Hals- und Thoraxregion angesehen werden. Das zirkulierende Blutvolumen ist dabei auf ein Drittel oder ein Viertel des Körpergesamtblutvolumens reduziert. Diese Reduzierung des zirkulierenden Blutvolumens wird durch Ballonblockierung der Aorta und V. cava in Zwerchfellhöhe möglich gemacht. Die dreilumigen Ballonkatheter werden über die chirurgisch freigelegte A. und V. femoralis in der Leiste eingeführt. Die Patienten sind voll heparinisiert. Zur Applikation der Chemotherapeutika in die A. carotis wird ein Sidewinder-Katheter in Seldinger-Technik über die kontralaterale Femoralarterie eingeführt. Beide Oberarme sind mit pneumatischen Blutdruckmanschetten geblockt. Nach der korrekten Positionierung des angiographischen Katheters wird zunächst die V. cava mit dem Stop-Flow-Ballonkatheter geblockt, um das intrathorakale Blutvolumen etwas zu reduzieren. Unter kontinuierlichem Monitoring des aortalen Blutdrucks über den Zentralkanal des Stop-Flow-Katheters wird die Aorta bei einem Druck von 75–80 mmHg geblockt. Der arterielle Blutdruck steigt daraufhin unmittelbar auf Werte um die 100 mmHg und darüber (■ Abb. 9.1 und ■ Abb. 9.2).

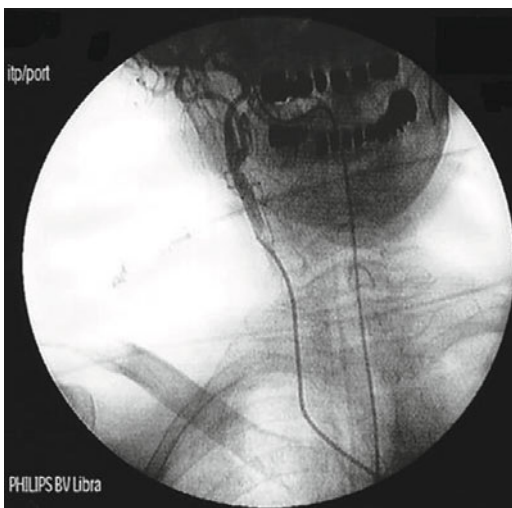
Die Chemotherapeutika werden in Abhängigkeit von der Höhe der Gesamtdosis innerhalb von 5–10 Minuten in die A. carotis infundiert. Die vasculäre Isolation des Thorax wird über 15 Minuten beibehalten. Danach werden zunächst der V. cava- und Aortenballon entblockt, anschließend die Oberarmblutdruckmanschetten. An diesem Punkt wird die Chemofiltration bei einer Flussrate von 500 ml/Minute bei einem Filtratfluss von 80–150 ml/Minute (median 100 ml/Minute) gestartet. Nach Substitution von 4 Litern Filtrat werden die Katheter entfernt und die Gefäße fortlaufend genäht.



▣ **Abb. 9.1** Ballonblockierung von Aorta und V. cava mit aortalem Angiokatheter



▣ **Abb. 9.3** Fortgeschrittener chemoresistenter Tumor der rechten Glandula Parotis



▣ **Abb. 9.2** Sidewinder-Katheter in der rechten A. carotis communis



▣ **Abb. 9.4** Starke Abflachung drei Wochen nach der ersten isolierten Thoraxperfusion mit A. carotis communis Infusion mit Cisplatin und Mitomycin C

9.3 Patienten

Bei zwei Patienten mit extrem großen Tumoren der Glandula Parotis, welche während systemischer Chemotherapie in Progression waren, wurde die isolierte Thoraxperfusion mit A. carotis Infusion durchgeführt.

Die erste Patientin wurde wegen rezidivierender Blutungen, aus einem weit fortgeschrittenen chemo-

resistenten Tumor der rechten Glandula Parotis, überwiesen (▣ Abb. 9.3). Sie erhielt drei Zyklen isolierter Thoraxperfusion mit anschließender Chemofiltration (ITP-F). Die Zytostatika wurden dabei durch den angiographisch platzierten A. carotis-Katheter rechts infundiert. Die Gesamtdosis an Chemotherapeutika pro Zyklus betrug 100 mg Cisplatin und 20 mg Mitomycin C, bei einer Infusionszeit von je sieben Minuten. Die Dauer der Thoraxperfusion betrug 15 Minuten. Der Tumor sprach deutlich auf den ersten Zyklus isolierter Chemotherapie an und schrumpfte eindrucksvoll (▣ Abb. 9.4). Nach drei Therapien in dreiwöchigen Abständen wurde der Resttumor entfernt (▣ Abb. 9.5).



▣ **Abb. 9.5** Situs nach Resektion des Residualtumors nach drei Zyklen isolierter Thoraxperfusion



▣ **Abb. 9.6** Frontal und pulmonal metastasiertes Glandula-Parotis-Karzinom in Progression nach systemischer Chemotherapie mit 5-FU und Taxotere

Der zweite Patient hatte einen monströsen Tumor der linken Glandula Parotis mit einer großen Metastase über der linken Stirn. Bei gleichzeitig bestehenden diffusen Lungenmetastasen, war eine systemische Chemotherapie mit 5-FU und Taxotere begonnen worden. Unter dieser Therapie waren Tumor und Metastasen progredient (▣ Abb. 9.6). Nach drei Zyklen isolierter Thoraxperfusion (ITP-F) mit A. carotis Infusion von 100 mg Cisplatin und 30 mg Mitomycin C, wurde der Resttumor reseziert. Während einer neunmonatigen Nachbeobachtungszeit, bestand kein Hinweis, auf eine Progression der Lungenmetastasen und kein Hinweis auf ein Lokalrezidiv (▣ Abb. 9.7).



▣ **Abb. 9.7** Der gleiche Patient drei Monate nach Resektion des Residualtumors, insgesamt sechs Monate nach Beginn der regionalen Chemotherapie

9.4 Diskussion

Der Begriff »regionale Chemotherapie« beschreibt eine Reihe verschiedener Anwendungstechniken. Es ist daher wichtig, die im speziellen Fall angewandte Technik genau darzustellen. Das Ergebnis bezüglich Ansprechrate, Überlebenszeit oder Nebenwirkungen und kompletten Therapieversagern hängt ganz stark davon ab, wie die Therapie durchgeführt wurde. Der Typ der Katheter, die Technik der Katheterplatzierung, die Wahl des arteriellen Zugangs und die Zytostatikaexposition bezüglich Dosierung, Konzentration und Infusions-

zeit können sich positiv oder negativ auf das Therapieergebnis auswirken.

Bei den beiden hier beschriebenen Fällen wurde die Technik der isolierten Thoraxperfusion gewählt, da ein Patient schon Lungenmetastasen hatte und bei dem anderen Patienten Lungenmetastasen nicht sicher ausgeschlossen werden konnten. Vom pharmakodynamischen Aspekt her wurde die isolierte Thoraxperfusion gewählt, um das zirkulierende

Blutvolumen niedrig zu halten und dadurch einen besseren »second and third pass effect« mit verlängerter Erhöhung der Zytostatikaexposition zu erreichen. Bei der Behandlung des fortgeschrittenen und nicht operablen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ist die isolierte Thoraxperfusion eine technisch sichere und gut etablierte Methode mit vorhersehbaren Therapieergebnissen. Bei weit fortgeschrittenen Tumoren im Kopf-Hals-Bereich stehen umfassende Studien jedoch noch aus. In Einzelfällen wurde über die Jahre eine hohe Inzidenz anhaltender guter Palliation beobachtet, aber solange keine kontrollierten Studien mit großen Patientenzahlen verfügbar sind, mit verlässlichen Daten zu Ansprechraten und Überlebenszeit, wird die Methode weiterhin trotz exzellenter Ergebnisse in vielen Einzelfällen als experimentell beurteilt werden. Man muss jedoch in Betracht ziehen, dass die hier gezeigten Patienten keinerlei Aussicht auf Heilung hatten. Es bestand auch keinerlei alternative therapeutische Option auf eine gute lokale Palliation ohne extreme toxische Nebenwirkungen wie Nervenschäden, trockene Mundschleimhaut, Schluckstörungen und Aspiration wie nach Radiochemotherapie. Zytostatikakonzentrationen im Zielgebiet während einer 5- bis 10-minütigen Kurzzeit intraarteriellen Infusion sind offensichtlich völlig ausreichend, um eine Zytostatikaexposition zu erreichen, welche in kurzer Zeit zu eindrucksvollen Remissionen führt. Superselektive arterielle Techniken im Kopf-Hals-Bereich jedoch können aufgrund des niedrigen Blutflusses in kleinen Arterien zu überhöhten Zytostatikakonzentrationen mit toxischen Gewebeschäden, wie beim sogenannten Strömungsphänomen, führen [4]. Eine weitere Komplikation nach superselektiver arterieller Infusion in arterielle Seitenäste ist der toxische Intimashaden mit nachfolgendem Gefäßverschluss. Diese Komplikation tritt bei Infusionen der A. carotis communis nicht auf.

Für den Patienten ganz wesentlich ist, dass aufgrund der systemischen Entgiftung durch Chemofiltration subjektive Nebenwirkungen weitgehend verhindert werden. Dies ist für Patienten, die keine Aussicht auf Heilung haben, von vorrangiger Bedeutung, denn sie leiden ohnehin genug durch den fortgeschrittenen Tumor und das Wissen um die infauste Prognose. Daher sollte vor allem eine gute

Palliation ohne inakzeptable toxische Nebenwirkungen angestrebt werden. Die beiden hier demonstrierten Patienten erfuhren eine Behandlung ohne relevante Nebenwirkungen, welche auch im Falle eines Tumorrezidivs problemlos wiederholt werden kann.

Literatur

1. Howell SB: Pharmacokinetic principles of regional chemotherapy. *Contr Oncol* 1988;29:1–8.
2. Howell SB: Editorial: Improving the therapeutic index of intra-arterial cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:775–6.
3. Stephens FO: Intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer. Historical perspectives – important developments, contributors and contributions. In: Eckardt A (ed) *Intra-arterial Chemotherapy in Head and Neck Cancer – Current Results and Future Perspectives*. Einhorn-Press Verlag, Reinbek, 1999.
4. Stephens FO: Why use regional chemotherapy? Principles and pharmacokinetics. *Reg Cancer Treat* 1:4–10, 1988.
5. Wolpert SM, Kwan ES, Heros D, et al: Selective delivery of chemotherapeutic agents with a new catheter system. *Radiology* 1988;166:547–9.
6. Forastiere AA, Baker SR, Wheeler R, et al: Intra-arterial cisplatin and FUDR in advanced malignancies confined to the head and neck. *J Clin Oncol* 1987;5:1601–6.
7. Cheung DK, Regan J, Savin M, et al: A pilot study of intra-arterial chemotherapy with cisplatin in locally advanced head and neck cancers. *Cancer* 1988;61:903–8.
8. Lee YY, Dimery IW, Van Tassel P, et al: Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:503–11.
9. Robbins KT, Storniolo AM, Kerber C, et al: Rapid superselective high dose cisplatin infusion for advanced head and neck malignancies. *Head Neck* 1992;14:364–71.
10. Kovacs AF: Intra-arterial induction high-dose chemotherapy with cisplatin for oral and oropharyngeal cancer: long-term results. *Br J Cancer* 90:1323–1328, 2004.
11. Kovacs AF: Response to intraarterial induction chemotherapy: a prognostic parameter in oral and oropharyngeal cancer. *Head Neck*. 2006;28:678–688.
12. Robbins KT, Vicario D, Seagren S, et al: A targeted supra-dose cisplatin chemoradiation protocol for advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1994;168:419–22.
13. Robbins KT, Kumar P, Regine WF, et al: Efficacy of supradose intra-arterial targeted (SIT) cisplatin (P) and concurrent radiation therapy (RT) in the treatment of unresectable stage III-IV head and neck carcinoma: the Memphis experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:263–71.
14. Robbins KT, Kumar P, Wong FS, et al: Targeted chemoradiation for advanced head and neck cancer: analysis of 213 patients. *Head Neck* 2000;22(7):687–93.

15. Robbins KT, Kumar P, Harris J, et al: Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting: results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615. *J Clin Oncol* 2005;23(7):1447–54.