

# Beckenperfusion bei Rektumkarzinomen

*Stefano Guadagni, Karl R. Aigner, Giammaria Fiorentini,  
Maurizio Cantore, Evangelos Kanavos, Alessandro Chiominto,  
Giuseppe Zavattieri und Veronica Guadagni*

- 20.1 Einleitung – 250**
- 20.2 Lokalrezidive des Rektumkarzinoms – 250**
- 20.3 Beckenperfusion – 250**
- 20.4 Hypoxische Beckenperfusionsmethode (Stop-Flow) – 251**
  - 20.4.1 Positionierung der Katheter – 251
  - 20.4.2 Okklusion des Kreislaufs – 252
  - 20.4.3 Medikamentenperfusion – 252
  - 20.4.4 Wiederherstellung des normalen Kreislaufs – 253
- 20.5 Vorteile und Beschränkungen der Beckenperfusion – 253**
  - 20.5.1 Auswahl der Medikamente – 254
  - 20.5.2 Vergleichende Ansprech- und Überlebensraten – 255
  - 20.5.3 Beschränkungen – 256
- 20.6 Beckenperfusion bei fortgeschrittenen primären Rektumkarzinomen – 257**
- Literatur – 258**

## 20.1 Einleitung

Wie bereits in ► Kap. 1 beschrieben, kann die Induktionschemotherapie Änderungen auslösen, welche die Erfolgsaussichten einer anschließenden Operation bzw. Strahlentherapie erhöhen. Die Beckenperfusion kann als Induktionschemotherapie für die Behandlung von Rektumkarzinomen vornehmlich bei Lokalrezidiven, aber auch bei bestimmten Patienten mit fortgeschrittenen Primärtumoren eingesetzt werden. Dies ist ein innovativer Ansatz, da die Beckenperfusion normalerweise als letztes Glied in einer multimodalen Therapiesequenz verwendet wurde. Die Anwendung der Beckenperfusion mit Hämofiltration zu Beginn einer Therapiesequenz ist hauptsächlich in Anbetracht der Nebenwirkungen der systemischen Chemotherapie und der Strahlentherapie zu empfehlen.

## 20.2 Lokalrezidive des Rektumkarzinoms

Die Inzidenzrate lokaler Rezidive im Beckenbereich nach einer »kurativen« Standardoperation bei Rektumkarzinomen variiert erheblich je nach angewandeter Definition, Genauigkeit der Diagnose, Vollständigkeit der Nachsorge und ob und wie oft Obduktionen stattgefunden haben [1–5]. In den Kontrollgruppen prospektiver randomisierter oder epidemiologischer Studien liegen die 5-Jahres-Lokalrezidivraten zwischen 20 und 35% [6–13].

Die Behandlung lokaler Rezidive bleibt eine Herausforderung, da die verzeichnete Überlebensrate bei Patienten mit lokal rezidivierenden Rektumkarzinomen ohne chirurgischen Eingriff nach fünf Jahren weniger als 4% und die mediane Lebenserwartung sieben Monate beträgt [6]. Obwohl 50% der Rezidive metastatische Erkrankungen sind [14], sterben die meisten Patienten eher an einem lokalen und/oder regionalen Fortschreiten der Erkrankung und nicht an systemischen Metastasen [15]. Eine umfassende Resektion (abdomino-sakrale Resektion mit oder ohne pelvine Exenteration) bietet die besten Überlebensaussichten [16–18]. Die operative Mortalitätsrate liegt zwischen 0 und 10%, die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 20 und 30% und die mediane Lebenserwartung zwischen 39

und 44 Monaten [16–18]. Die Ergebnisse von solchen radikalen chirurgischen Eingriffe scheinen durch die Anwendung multimodaler Ansätze einschließlich externer Strahlentherapie, sensibilisierender Chemotherapie und intraoperativer Strahlentherapie verbessert werden zu können [19–21]. Die rechnerische 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate beträgt ca. 50% und die rechnerische rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate ca. 35% [19–21]. Wenn das resezierte Karzinomrezidiv bei der histopathologischen Untersuchung keine tumorfreien Ränder aufweist, ist die statistische 2-Jahres-Überlebensrate deutlich niedriger (ca. 35%). Leider ist ein umfassender chirurgischer Eingriff bei nahezu zwei Dritteln der Patienten mit rezidivierenden Rektumkarzinomen nicht durchführbar [22]. Im Allgemeinen stellen der Nachweis eines Befalls der seitlichen Beckenwand, der Infiltration in die Incisura ischiadica, ein Befall des ersten und/oder zweiten Kreuzbeinwirbels und/oder einer Umschließung der Blase oder der iliakalen Blutgefäße eine Kontraindikation für einen chirurgischen Eingriff dar [19].

Obwohl in einzelnen Fällen eine vollständige Remission erzielt wurde [23], bietet die Strahlentherapie allein oder in Verbindung mit einer Chemotherapie palliative Vorteile und verlängert die mittlere oder durchschnittliche Überlebensrate. Die langfristige Überlebenszeit (> 2 Jahre) ist jedoch selten [24–27]. Jüngste Studien unter Verwendung einer alleinigen Strahlentherapie berichten eine mediane Überlebenszeit von 17,9 Monaten in einer Patientengruppe, der eine Dosis von 50–60 Gy verabreicht werden konnte [28]. Andererseits wurde nach einer Bestrahlung mit einer durchschnittlichen Dosis von 30 Gy eine mediane Überlebenszeit von 14 Monaten bei chemotherapie- und strahlentherapienaiven Patienten beobachtet [29]. Bei einer palliativen Nachbestrahlung wurde eine mediane Überlebenszeit von 12 Monaten verzeichnet [30].

## 20.3 Beckenperfusion

Bei Patienten mit nicht resektablen Rektumkarzinomen erzielen weder die intravenöse systemische Chemotherapie noch die intraarterielle Chemo-

therapie zufriedenstellende Ergebnisse im Hinblick auf die Schmerzlinderung und das Tumoransprechen [31–38]. Um die klinische Remission zu verbessern, wurden verschiedene Methoden zur Verabreichung einer regionalen Chemotherapie vorgeschlagen. Eine dieser Methoden ist die Beckenperfusion. Creech et al. [39] empfahlen 1958 das Verfahren der isolierten Perfusion, bei der die Blutzufuhr einer Körperregion isoliert wurde: Die Aorta und die Vena cava wurden mit Gefäßklemmen abgeklemmt und unter Anlegung von Oberschenkel-Tourniquets und Kanülen perfundiert, um den kollateralen Kreislauf zu reduzieren. Das perfundierte Kompartiment war eigentlich nicht völlig isoliert. Pharmakokinetische Analysen von 5-Fluorouacil (5-FU) bei Patienten mit rezidivierten Kolorektalkarzinomen im Beckenbereich [40] zeigten, dass die isolierte Perfusion gegenüber der intraarteriellen oder intravenösen Verabreichung Vorteile bot. Dieses Verfahren wird weiterhin genutzt [41].

Die isolierte Perfusion durch laparotomische aortale und cavale Kanülierung wurde durch die Anwendung der femoralen Kanülierung verändert [42–47]. Watkins et al. [48] beschrieben 1960 eine Methode unter Verwendung eines Ballonkatheters zur Blockierung der Aorta und der Vena cava inferior. Lawrence et al. [49] beschrieben 1963 ein Verfahren unter Verwendung von Ballon-Okklusionskathetern und einem großen externen abdominalen Tourniquet. Wile und Smolin [45] berichteten im Rahmen einer 1987 durchgeführten Studie der hyperthermischen Beckenperfusion mit 5-FU über den Verschluss der großen Blutgefäße durch Ballonkatheter und die femorale Kanülierung bei 11 von 27 Patienten mit therapierefraktären Tumoren im Beckenbereich. Turk et al. [50] beschrieben 1993 ein ähnliches Verfahren an sechs Patienten mit nicht resektablen Rektumkarzinomen, die einer Perfusion mit 5-FU, Cisplatin und Mitomycin C (MMC) unterzogen worden waren. Wanebo et al. [57] veröffentlichten 1996 die Ergebnisse einer normothermen Beckenperfusion mit demselben Therapieplan bei 14 Patienten mit nicht resezierbaren und 5 Patienten mit resezierbaren rezidivierenden Rektumkarzinomen. 1994 präsentierten Aigner und Kaevel [52] die Ergebnisse der Beckenperfusion mit MMC und Melphalan bei 41 Patienten mit rezidivierenden

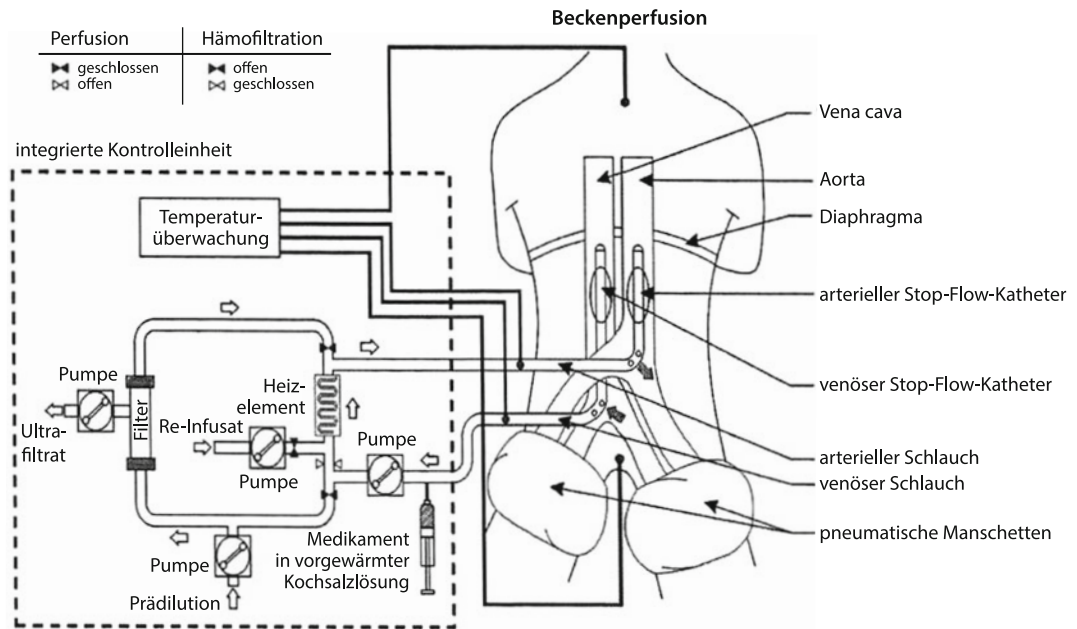
nicht resektablen Rektumkarzinomen. Hierbei erfolgten der Verschluss der großen Blutgefäße und die Perfusion mit nur zwei Kathetern, die chirurgisch durch die femoralen Blutgefäße eingeführt wurden. Die 2-Jahres-Überlebensrate in der mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie vorbehandelten Patientengruppe betrug 35%. Ein vergleichbares Verfahren unter Verwendung eines perkutanen Katheters wurde später von Thompson et al. [53] an sieben Patienten mit rezidivierenden Rektumkarzinomen durchgeführt, die einer Perfusion mit MMC und 5-FU oder Cisplatin unterzogen wurden.

Während der isolierten Beckenperfusion traten Veränderungen der Mikroumgebung einschließlich Gewebehypoxie und geringer Zell-pH-Werte auf. MMC ist unter hypoxischen Bedingungen 10fach toxischer für Tumorzellen [54, 55]. Die Pharmakokinetik von MMC im Blut der peripheren und unteren Hohlvene wurde von unserer Gruppe [56] an vier Patienten mit nicht resektablen rezidivierten Rektumkarzinomen unter verschiedenen Arten der Okklusion der großen Blutgefäße untersucht. Für die Art der Beckenperfusion entsprechend der von Aigner und Kaevel verwendeten Methode [52] betrug der Bereich unter dem Plasmakonzentrations-Zeit-Kurvenverhältnis (AUC) für das Blut der unteren Hohlvene im Vergleich zum systemischen Kreislauf 11,7 : 1.

## 20.4 Hypoxische Beckenperfusionsmethode (Stop-Flow)

### 20.4.1 Positionierung der Katheter

Es gibt zwei Methoden. Bei der ersten Methode, die zwingend anzuwenden ist, wenn eine damit verbundene Lymphadenektomie indiziert ist, müssen die Femoralarterie und -vene durch einen kurzen Längsschnitt in der Leiste freigelegt werden. Nach der systemischen Heparinisierung (150 U/kg) muss ein Drei-Lumen 12-French-Ballonkatheter (PfM, Köln, Deutschland) über die Vena saphena in die untere Vena cava und ein zweiter Katheter über die Femoralarterie in die Aorta eingeführt werden. Die Katheter wurden unter fluoroskopischer Kontrolle unterhalb der Nieren-Blutgefäße und oberhalb der



■ **Abb. 20.1** Schema der hypoxischen Beckenperfusion und des extrakorporalen Kreislaufs mit Hämofiltrationssystem und Heiz-/Kühleinheit

aortalen und venösen Bifurkation mithilfe eines Führungsdrahts eingeführt. Bei der zweiten Methode, die nützlich ist, wenn das Verfahren mehrfach wiederholt werden muss, ist eine perkutane Punktion der femoralen Blutgefäße erforderlich. Die für dieses Verfahren verwendeten Instrumente basieren im Wesentlichen auf zwei 11-French-Schleusen mit einem hämostatischen Ventil und einem Dilator. Darüber hinaus werden zwei Doppel-Lumen 7-French-Ballonkatheter (PfM, Köln, Deutschland) benötigt. Die Blutzirkulation und die Perfusion finden in dem Raum zwischen der Wand der Schleuse und dem Katheter statt. Dieser Raum entspricht einem langen hohlen Zylinder an der Oberseite, wo das Blut über eine ringförmige Fläche ein- und ausfließt.

## 20.4.2 Okklusion des Kreislaufs

Beide Ballons wurden mit einer isotonischen Kochsalzlösung befüllt, die das Kontrastmittel Diatrizoat enthielten, und dann blockiert. Zur Isolierung des Beckens wurden zwei orthopädische Tourniquets

mit großen Manschetten um die oberen Oberschenkel direkt unter der Unterseite des femoralen Dreiecks angelegt und unmittelbar vor dem Beginn der Perfusion aufgeblasen.

## 20.4.3 Medikamentenperfusion

Die Infusionskanäle der arteriellen und venösen Stop-Flow-Katheter wurden zu einem hypoxischen Perfusionsset auf einer Rollenpumpe (RAND, Medolla, Italien) verbunden. Das Set wurde mit einer isotonischen heparinhaltigen (10.000 U/l) Kochsalzlösung befüllt. Nach Herstellung des Flusses (ca. 200 ml/min) wurde die Chemotherapie gestartet. Das in 250 ml isotonischer Kochsalzlösung mit 16 mg Dexamethason-Natriumphosphat aufgelöste Zytostatikum wurde über drei Minuten verabreicht. Der extrakorporale Kreislauf (■ Abb. 20.1) enthielt auch ein Hämofiltrationssystem und eine Heiz-/Kühleinheit. Der hypoxische Perfusionskreislauf wurde über 20 Minuten (Durchschnitt:  $22 \pm 4$  min) aufrechterhalten. Die Temperatur des Perfusats betrug  $38,5^\circ\text{C}$ .

### 20.4.4 Wiederherstellung des normalen Kreislaufs

Nach der Perfusion wurden die beiden Katheterballons entblockt, die Luft aus den pneumatischen Manschetten herausgelassen und der Kreislauf wiederhergestellt. Der extrakorporale Kreislauf wurde außerdem in dem Hämofiltrationsabschnitt für  $80 \pm 20$  min verwendet. Hierzu wurde ein Polyamid-Hämofilter mit einer Oberfläche von  $2,1 \text{ m}^2$  verwendet. Im Anschluss wurden die Katheter entfernt und die Blutgefäße verschlossen. Die Hämostase erfolgte perkutan durch Kompression für ungefähr 30 Minuten.

## 20.5 Vorteile und Beschränkungen der Beckenperfusion

Derzeit wird in klinischen Studien für Patienten mit nicht resektablen rezidivierenden Rektumkarzinomen und insbesondere Patienten, bei denen eine umfassende chirurgische Resektion der rezidivierten Tumoren nicht möglich ist, die präoperative externe Bestrahlung plus kontinuierlicher Infusionschemotherapie, intraoperativer Bestrahlung, maximaler chirurgischer Resektion und systemischer Chemotherapie untersucht [19–21, 57]. Wenn Komorbiditäten gegen einen umfassenden palliativen chirurgischen Eingriff sprechen, eine intraoperative Bestrahlung nicht zur Verfügung steht oder eine externe Bestrahlung nicht praktikabel ist, bietet sich die hypoxische Beckenperfusion als effektive Alternative an [53].

Der relative Vorteil der intraarteriellen im Vergleich zur intravenösen Chemotherapie ( $R_D$ ) verhält sich proportional zur Erhöhung der Zytostatikakonzentration im Zielorgan oder Kompartiment ( $R_T$ ) und zur Reduzierung der Zytostatikakonzentration im systemischen Kreislauf ( $R_S$ ), wie anhand der nachfolgenden Gleichung zu erkennen ist:

$$RD = [(RT/RS)] = 1 + [Cl_T/Q(1-E)]$$

Hierbei steht  $Cl_T$  für die Gesamtmenge des entgifteten Bluts im gesamten Körper pro Minute (Wirkstoffclearance im gesamten Körper),  $Q$  für den Blut-

fluss in der Arterie, in die der Wirkstoff infundiert, und  $E$  für die Menge des eliminierten oder von dem Organ oder Kompartiment, in das der Wirkstoff infundiert wurde, gehaltenen Wirkstoffs [58]. Der relative Vorteil der intraarteriellen gegenüber der intravenösen Chemotherapie ( $R_D$ ) kann gesteigert werden, indem man  $Q$  reduziert und  $Cl_T$  und  $E$  erhöht. Die hypoxische Perfusion mit der Ballonokklusionstechnik kann eine effektive Methode sein, um  $Q$  zu reduzieren. Die Hämofiltration des venösen Bluts aus dem infundierten Organ oder Kompartiment kann  $Cl_T$  erhöhen.

Die hypoxische Beckenperfusion bietet potentielle therapeutische Vorteile gegenüber der intraarteriellen Zytostatika-Infusion, wie kürzlich im Rahmen einer Pilotstudie festgestellt wurde, bei der eine ca. 10fache beckensystemische Expositionsrate von MMC für die hypoxische Beckenperfusion im Vergleich zur intraortalen Infusion bei Patienten mit lokal rezidivierten nicht resektablen Rektumkarzinomen festgestellt wurde [56]. Nach der intravenösen Druckinjektion von  $20 \text{ mg/m}^2$  MMC stellte Door [59] fest, dass die periphere  $C_{\max}$   $6,0 \text{ µg/ml}$  bei einer AUC von  $73,3 \text{ µg/ml} \times \text{Minuten}$  betrug. Im Rahmen unserer Studie betrug die durchschnittliche  $C_{\max}$  im Beckenraum nach der intraortalen Verabreichung von  $25 \text{ mg/m}^2$  MMC während der hypoxischen Beckenperfusion  $54,8 \text{ µg/ml}$ , die durchschnittliche periphere  $C_{\max}$  ergab  $25 \text{ µg/ml}$  und die durchschnittliche periphere AUC  $50,2 \text{ µg/ml} \times \text{Minuten}$  [60].

Die Effizienz der während unserer Studie [60] verwendeten vereinfachten Ballonokklusionsmethode für die hypoxische Beckenperfusion zeigte sich durch das in unserer Studienreihe von elf Behandlungen gemessene gute durchschnittliche beckensystemische MMC-AUC-Verhältnis ( $13,3 : 1$ ), das über dem von Wanebo et al. berichteten Wert von  $9,0 : 1$  [51] und dem von Turk et al. gemessenen Wert von  $4,4 : 1$  [50] liegt. Die hohe Variabilität der MMC-AUC-Verhältniszahlen ( $4,3 : 1$ – $25,7 : 1$ ), die unserer Ansicht nach den unterschiedlichen Bedingungen bei den verschiedenen Patienten geschuldet ist (d.h. anastomotisches venöses Leck aus dem Becken- in den systemischen Kreislauf), erklärt, warum die Art des Tumoransprechens und der Umfang der toxischen Wirkung bei diesem Patiententyp nicht genau vorhersehbar sind.

### 20.5.1 Auswahl der Medikamente

Für die Beckenperfusion werden verschiedene chemotherapeutische Programme verwendet, oftmals als Teil einer einzelnen Studie. Für die Behandlung rezidivierender rektaler Karzinome werden häufiger die Zytostatika 5-FU [45, 50, 51] und Cisplatin [45, 50, 51] in Mono- oder Polychemotherapien eingesetzt. Die Anwendung von Stickstoff-Lost [42, 43, 49], Cyclophosphamid [49], 2-Deoxy-5-Fluorouridin [49], Melphalan [52] und Mitoxantron [41] wird weniger häufig und oftmals in kleinen Studienreihen beschrieben. Der wahre Wert der Beckenperfusion im Hinblick auf die Tumorremission lässt sich daher nur schwer bestimmen. Nach einer Pilotstudie zur hypoxischen Beckenperfusion [56] planen wir eine Phase-II-Studie, basierend auf der Verwendung der Monochemotherapie mit MMC, das sich als zunehmend zytotoxisch in einer hypoxischen Umgebung erwies [53, 54]. Obwohl 5-FU als wirksamer gegen Adenokarzinome des Rektums gilt als MMC – auch bei Verabreichung durch Beckenperfusion [50] –, wurde 5-FU nicht für diese Studie ausgewählt; hauptsächlich, weil die meisten Patienten nach der systemischen Chemotherapie mit diesem Wirkstoff eine Krankheitsprogression verzeichneten.

Bei unserer ausgewählten Patientenreihe führte ein Zyklus einer hypoxischen Beckenperfusion mit 25 mg/m<sup>2</sup> MMC zu einer Gesamtansprechrate von 36,3%. Diese Ergebnisse sind mit den von Turk et al. berichteten Ergebnissen [50] vergleichbar, die ca. 30% bei Verwendung von 5-FU (3000 mg/m<sup>2</sup>), Cisplatin (25–75 mg/m<sup>2</sup>) und MMC (10 mg/m<sup>2</sup>) betragen. Aigner und Keavel [52] verzeichneten eine Gesamtansprechrate von 32% bei einer Reihe von 41 mit MMC (12,5 mg/m<sup>2</sup>) und Melphalan (12,5 mg/m<sup>2</sup>) behandelten Patienten. Wile und Smolin [45] berichteten eine Gesamtansprechrate von 40% bei 17 mit 5-FU (750–1500 mg/m<sup>2</sup>) durch hyperthermische Perfusion behandelten Patienten.

Angesichts dieser Daten scheint die Ansprechrate bei mit einer Polychemotherapie behandelten Patienten nicht wesentlich höher zu sein als bei Patienten, die eine Monochemotherapie erhalten. Weitere Studien sind erforderlich, um andere unter hypoxischen Bedingungen wirksame Zytostatika

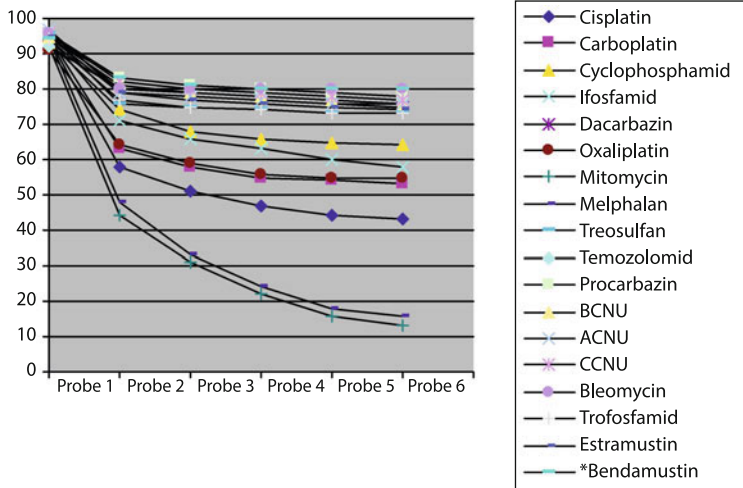
(d.h. Doxorubicin, Tirapazamine), die Rolle der Hyperthermie und Oxygenierung bei verlängerter isolierter Perfusion [45] oder die Anwendung von einer multiple Zytostatikaresistenz modulierenden Wirkstoffen zu untersuchen [50].

Stocchi et al. [61] verzeichneten eine Gesamtansprechrate von 30% bei einer Reihe von 10 Patienten mit nicht resezierbaren Rezidiven eines kolorektalen Karzinoms im Beckenbereich, die mit einer Kombination aus MMC (20 mg/m<sup>2</sup>) plus Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>; 8 Patienten) oder Epirubicin (75 mg/m<sup>2</sup>; 2 Patienten), infundiert in den isolierten Beckenraum, behandelt worden waren. Bei 8 von 10 Patienten wurde eine Schmerzlinderung beobachtet.

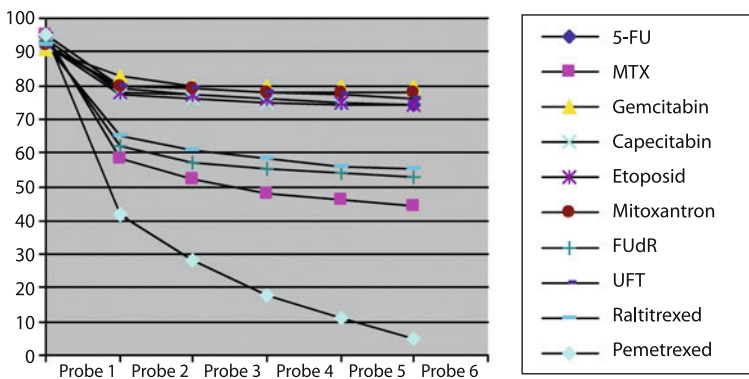
Seit kurzem bestimmen neue Überlegungen die Medikamentenwahl. Die Fortschritte in der Genforschung bieten die Möglichkeit, eine maßgeschneiderte Chemotherapie anzuwenden. So ist es insbesondere möglich geworden, die Krebszellen eines Patienten im peripheren Blut zu isolieren, diese Zellen mithilfe molekularbiologischer Verfahren (Micro-Array, PCR, RT-PCR, Southern- und Northern-Blot etc.) zu analysieren und nach Genen zu suchen, die für die Expansion und das Überleben des Tumors notwendig sind und gleichzeitig als Ziel der chemotherapeutischen Verbindungen dienen. Ebenso kann der Mechanismus, durch den die Krebszellen den Chemotherapeutika widerstehen (MDR1-Protein, LRP-Protein, Glutathiontransferase, Genverstärkung etc.) untersucht werden. Gleichzeitig können die Mechanismen der Neovaskularisierung und Infiltration des Tumors, die als für die Bildung von Tumormetastasen notwendig gelten, lokalisiert werden. Auf diese Weise könnte ein Patient mit nicht resektablem rezidivierendem Rektumkarzinom Chemotherapeutika auf der Grundlage der Sensitivität seiner neoplastischen Zellen erhalten. ■ Abb. 20.2 und ■ Abb. 20.3 zeigen für einen Zeitraum von sechs Tagen das In-vitro-Überleben neoplastischer Zellen in verschiedenen Kulturen nach Einbringung verschiedener Chemotherapeutika in das Kulturmedium.

Dieser Beweggrund für die Auswahl von Zytostatika impliziert, dass jeder Patient einer homogenen Gruppe von Patienten mit rezidivierenden Rektumkarzinomen ein unterschiedliches Chemo-





■ **Abb. 20.2** Chemosensitivitätstest (Teil 1) bei einem Patienten mit rezidiviertem Rektumkarzinom. Nur zwei Medikamente (Mitomycin und Melphalan) bestimmen die Nekrose von mehr als 80% der Tumorzellen

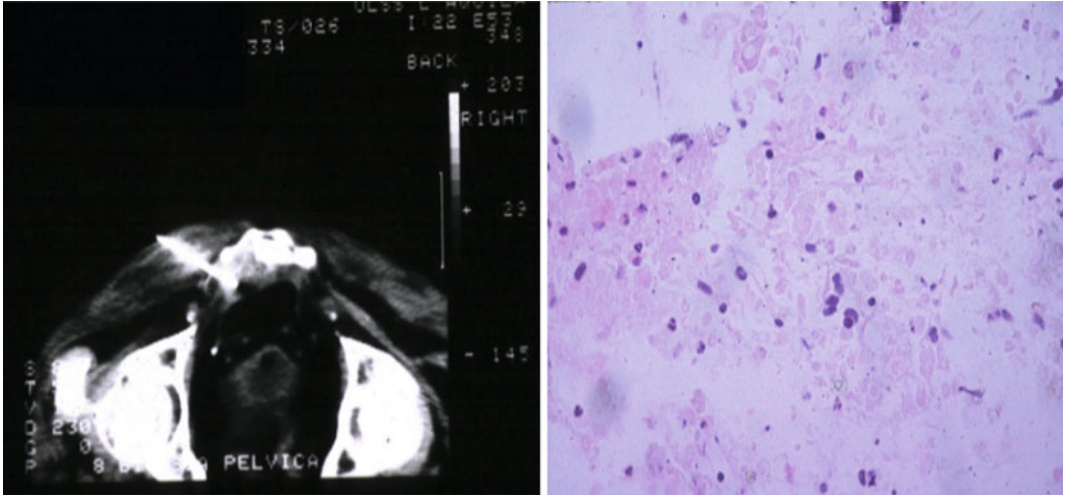


■ **Abb. 20.3** Chemosensitivitätstest (Teil 2) desselben Patienten mit rezidiviertem Rektumkarzinom. Nur Pemetrexed bestimmt die Nekrose von mehr als 80% der Tumorzellen

therapieprogramm erhalten könnte. In einer Pilotstudie an 25 Patienten mit nicht resezierbaren Rektumkarzinomen erzielte die hypoxische Perfusion mit auf Chemosensitivitätstests basierenden, ausgewählten Medikamenten (RGCC, Filotas, Griechenland) 13% partielle Remissionen, 38% geringfügige Remissionen, 39% Stabilisierung der Erkrankung und eine Krankheitsprogression bei 10%. Die Gesamtansprechrate betrug mehr als 50%. Diese Ergebnisse übertreffen die mit traditionellen Therapieplänen erzielbaren Ergebnisse und regen zu weiteren Studien an.

### 20.5.2 Vergleichende Ansprech- und Überlebensraten

Wenn eine Beckenperfusion bei gegenüber der systemischen Chemotherapie bzw. der erneuten Bestrahlung resistenten Patienten durchgeführt wird, beträgt die Ansprechrate für die Schmerzlinde- rung mehr als 45%. Dieses Ergebnis fördert in Verbindung mit einer lokalen Kontrolle des Tumor- wachstums (durchschnittlich 6 Monate bis zum Fortschreiten der Krankheit) die Lebensqualität. Die Tumoransprech- und Überlebensraten sind



■ **Abb. 20.4** Computertomographie-assistierte Biopsie einer das Kreuzbein infiltrierenden Masse. Der histopathologische Befund wies eine umfangreiche Nekrose und ein Rest-Adenokarzinom nach

mindestens mit denen im Rahmen anderer Second-Line-Therapien bei FU-resistenten metastatischen Kolorektalkarzinomen (wie etwa Irinotecan oder Oxaliplatin) vergleichbar [62–64], während gleichzeitig die systemische Toxizität erheblich geringer ist [65]. Die nach einem Zyklus hypoxischer Beckenperfusion verzeichnete mediane Überlebenszeit (12,2 Monate) ist mit der durch Bestrahlung oder wiederholte Bestrahlung bei Patienten ohne Vorbehandlung erzielten Überlebenszeit vergleichbar [29, 30]. Angesichts des Gefäßschadens nach einer Strahlentherapie könnte eine andere Reihenfolge der multimodalen Behandlung nicht resektabler rezidivierter Rektumkarzinome sinnvoller sein.

Wenn eine Beckenperfusion als Induktionstherapie bei Patienten mit nicht resezierbaren rezidivierten Rektumkarzinomen durchgeführt wird, ist die Tumoransprechrate unserer Erfahrung nach höher als 60%. ■ **Abb. 20.4** zeigt ein Beispiel der Remission bei einem weißen männlichen Patienten im Alter von 82 Jahren. Der Patient erhielt eine Chemotherapie mit MMC (15 mg/m<sup>2</sup>), 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>) und Cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>).

### 20.5.3 Beschränkungen

Die regionale Beckenperfusion hat seit ihrer ersten Beschreibung trotz verschiedener Innovationen und signifikanter Ansprechraten [39] keine weitverbreitete Anwendung gefunden. Dies ist zum einen der inhärenten Komplexität und zum anderen den ernstesten Nebenwirkungen durch lokale und systemische Toxizitäten geschuldet. Lawrence et al. [49] berichteten 1963 von lokalen toxischen Nebenwirkungen in 70% der Fälle (30% davon schwer) nach einer Beckenperfusion mit MMC bei einer Dosis von 1 mg/kg. Bei einer Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> und regionaler Verabreichung von Dexamethason-Natriumphosphat wurden in unserer Reihe keine lokalen toxischen Wirkungen beobachtet. Um die systemische Belastung zu reduzieren, wendeten wir für unsere Untersuchungen einen niedrigen Druck und eine niedrige Flussrate in dem extrakorporalen Kreislauf an, um die Leckrate [51] sowie die Hämo-filtration [66] zu reduzieren. Es wurde festgestellt, dass die Chemofiltration die unmittelbaren zytotoxischen Wirkungen vermindert und kumulative toxische Effekte bei mit abdominaler Stop-Flow-Infusion behandelten Patienten verzögert [67]. Die Bioverfügbarkeit von MMC im peripheren venösen Blut kann durch sichere Hämo-filtration über 60 Minuten reduziert werden [56]. Zum Ende



des Verfahrens können ca. 10% der gesamten MMC-Dosis im Urin und Ultrafiltrat festgestellt werden [60].

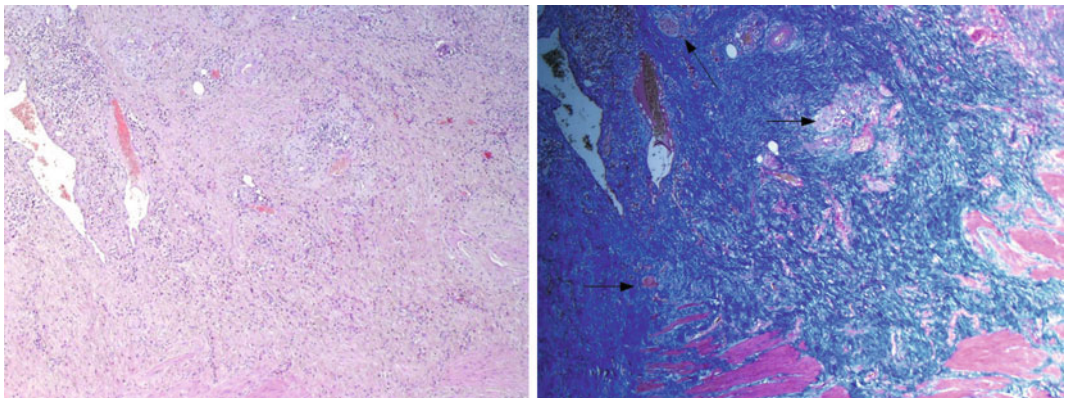
## 20.6 Beckenperfusion bei fortgeschrittenen primären Rektumkarzinomen

Auch wenn die postoperative systemische Chemotherapie und Strahlentherapie bei Patienten mit Rektumkarzinomen im Stadium II und III eine akzeptable Option bleibt, gilt die präoperative Radiochemotherapie heute als bevorzugte Behandlungsmodalität [68]. Zu den Vorteilen der präoperativen Radiochemotherapie zählen die Tumorregression, die Herabstufung und Verbesserung der Resektabilität sowie eine höhere Rate der Sphinktererhaltung und lokalen Tumorkontrolle [68]. Die präoperative Strahlentherapie ist jedoch mit erhöhten akuten und späteren Komplikationen im Vergleich zu einem alleinigen chirurgischen Eingriff verbunden [69, 70]. Die Intervallzeit vor dem chirurgischen Eingriff ist ein weiteres Diskussionsthema. In verschiedenen europäischen Instituten wird die präoperative Strahlentherapie eine Woche (25 Gy in 5 täglichen Fraktionen) vor dem chirurgischen Eingriff verabreicht. Im Gegensatz hierzu wird in den USA eine längere Radiochemotherapie bevorzugt (50,4 Gy in 28 täglichen Dosen mit 5-FU und Folsäure), da hierbei weniger schwere spätere Nebenwirkungen (zum Beispiel Funktionsstörungen des



■ **Abb. 20.5** Computertomographie eines T<sub>3</sub>-Rektumkarzinoms

Darms) im Vergleich zu einer höheren Strahlendosis pro Fraktion zu erwarten sind. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass in verschiedenen Regionen und hauptsächlich in Ländern mit medizinischer Unterversorgung ca. 30% der Patienten die präoperative Radiochemotherapie nicht akzeptieren oder aus verschiedenen Gründen keinen Zugang zu dieser haben oder sie abbrechen. In diesen speziellen Fällen kann die Beckenperfusion als Induktionschemotherapie 20 Tage vor dem chirurgischen Eingriff bei Rektumkarzinomen eingesetzt werden. ■ **Abb. 20.5** zeigt eine Computertomographie eines T<sub>3</sub>-Rektumkarzinoms, die unmittelbar



■ **Abb. 20.6** Ausgedehnte Fibrose des Mesorektums, besser sichtbar in der dreifarbigen Färbung (rechte Seite). Die drei Herde des Restkarzinoms sind durch Pfeile markiert

vor der Beckenperfusion bei einem 52 Jahre alten Patienten durchgeführt wurde.

Der Patient wurde 20 Tage nach der hypoxischen Beckenperfusion einer anterioren Resektion des Rektums unterzogen. ■ Abb. 20.6 zeigt die resezierte Gewebeprobe, in der eine ausgedehnte Fibrose des Mesorektums mit Infiltration der Muskelschicht und Restkarzinomen in drei Foci zu erkennen ist.

Auch bei diesem Patienten wurde eine postoperative Radiochemotherapie angewendet. Weitere Studien sind erforderlich, um festzustellen, ob die hypoxische Beckenperfusion vor einem chirurgischen Eingriff die Dissektion im Vergleich zur präoperativen Radiochemotherapie vereinfacht und ob hierbei seltener bestimmte Komplikationen (d.h. Wundinfektionen) auftreten. Eine Pilotstudie an einer kleinen Anzahl von Patienten hat gezeigt, dass die Intervallzeit zwischen der Perfusion und der Resektion immer 15–20 Tage betragen kann, ohne dass bestimmte Komplikationen auftreten. Die vorläufigen Ergebnisse deuten auf eine mit der präoperativen Radiochemotherapie vergleichbare Ansprechrate hin. Unsere Erfahrungen zeigen, dass klinische Studien zur Prüfung, ob die hypoxische Beckenperfusion eine Alternative bei Patienten sein kann, die aus verschiedenen Gründen keiner präoperativen Radiochemotherapie unterzogen wurden, empfehlenswert sind.

## Literatur

1. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-999.
2. Wiig JN, Wolff PA, Tveit KM, Giercksky KE. Location of pelvic recurrence after curative low anterior resection for rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:590-594.
3. Bufalari A, Boselli C, Giustozzi G, Moggi L. Locally advanced rectal cancer: multivariate analysis of outcome risk factors. *J Surg Oncol* 2000;74:2-10.
4. Holm T, Cedermark B, Rutqvist LE. Local recurrence of rectal adenocarcinoma after »curative« surgery with and without preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 1994;81:452-455.
5. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1995;82:465-468.
6. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83:293-304.
7. Luna-Perez P, Trejo-Valdivia B, Labastida S, Garcia-Alvarado S, Rodriguez DF, Delgado S. Prognostic factors in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma treated with preoperative radiotherapy and surgery. *World J Surg* 1999;23:1069-1064.
8. Medical Research Council Rectal Cancer Working Party. Randomised trial of surgery alone versus radiotherapy followed by surgery for potentially operable locally advanced rectal cancer. *Lancet* 1996;348:1605-1610.
9. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Adjuvant preoperative radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma. Results of a prospective, randomised trial. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1205-1214.
10. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-987.
11. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery - the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 1982;69:613-616.
12. Bokey EL, Ojerskog B, Chapuis PH, Dent OF, Newland RC, Sinclair G. Local recurrence after curative excision of the rectum for cancer without adjuvant therapy: role of total anatomical dissection. *Br J Surg* 1999;86:1164-1170.
13. Merchant NB, Guillem JG, Paty PB, et al. T3N0 rectal cancer: results following sharp mesorectal excision and no adjuvant therapy. *J Gastrointest Surg* 1999;3:642-647.
14. Huguier M, Houry S. Treatment of local recurrence of rectal cancer. *Am J Surg* 1998;175:288-292.
15. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SHQ, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984;53:1354-1362.
16. Wanebo HJ, Koness RJ, Vezeridis MP, Cohen SI, Wroblewski DE. Pelvic resection of recurrent rectal cancer. *Ann Surg* 1994;220:586-597.
17. Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, et al. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:730-736.
18. Maetani S, Onodera H, Nishikawa T, et al. Significance of local recurrence of rectal cancer as a local or disseminated disease. *Br J Surg* 1998;85:521-525.
19. Magrini S, Nelson H, Gunderson LL, Sim FH. Sacropelvic resection and intraoperative electron irradiation in the management of recurrent anorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:1-9.
20. Lowy AM, Rich TA, Skibber JM, Dubrow RA, Curley SA. Preoperative infusional chemoradiation, selective intraoperative radiation, and resection for locally advanced pelvic recurrence of colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg* 1996;223:1612-1613.
21. Harrison LB, Minsky BD, Henker WE, et al. High dose rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) as part of the management strategy for locally advanced primary and recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:325-330.
22. Hoffman JP, Riley L, Litwin S. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol* 1993;20:506-519.

23. Hayashi I, Shirai Y, Hatakeyama. Complete remission after radiotherapy for recurrent rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1612-1613.
24. Rominger CJ, Gelber R, Gunderson LL. Radiation therapy alone or in combination with chemotherapy in the treatment of residual or inoperable carcinoma of the rectum and rectosigmoid or pelvic recurrences following colorectal surgery. *Am J Clin Oncol* 1985;8:118-127.
25. Wong CS, Cummings BJ, Keane TJ, O'Sullivan B, Catton CN. Results of external beam irradiation for rectal carcinoma locally recurrent after local excision or electrocoagulation. *Radiother Oncol* 1991;22:145-148.
26. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Sigurdson E, Harrison LB. Radiation therapy for unresectable rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:1283-1289.
27. Dobrowsky W. Mitomycin C, 5-fluorouracil and radiation in advanced, locally recurrent rectal cancer. *Br J Radiol* 1992;65:143-147.
28. Guiney MJ, Smith JG, Worotniuk V, Ngan S, Blakey D. Radiotherapy treatment for isolated loco-regional recurrences of rectosigmoid cancer following definitive surgery: Peter McCallum Cancer Institute experience, 1981-1990. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:1019-1025.
29. Wong CS, Cummings BJ, Brierley JD, et al. Treatment of locally recurrent rectal carcinoma: results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:427-435.
30. Lingareddy V, Ahmad NR, Mohiuddin M. Palliative reirradiation for recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:785-790.
31. Bayer JR, von Heyden HW, Bartsch HH, et al. Intra-arterial perfusion therapy with 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal carcinoma and intractable pelvic pain. *Recent Results Cancer Res* 1983;86:33-36.
32. Patt YZ, Peters RE, Chuang VP, Wallace S, Claghorn L, Mavligit G. Palliation of pelvic recurrence of colorectal cancer with intraarterial 5-fluorouracil and mitomycin. *Cancer* 1985;56: 2175-2180.
33. Estes NC, Morphis JG, Hornback NB, Jewell WR. Intraarterial chemotherapy and hyperthermia for pain control in patients with recurrent rectal cancer. *Am J Surg* 1986; 152:597-601.
34. Percivale P, Nobile MT, Vidili MG, et al. Treatment of colorectal cancer pelvic recurrences with hypogastric intraarterial 5-fluorouracil by means of totally implantable port systems. *Reg Cancer Treat* 1990;3:143-146.
35. Muller H, Aigner KR. Palliation of recurrent rectal cancer with intrarterial mitomycin C/5-fluorouracil via Jet Port aortic bifurcation catheter. *Reg Cancer Treat* 1990;3: 147-151.
36. Tseng MH, Park HC. Pelvic intrarterial mitomycin C infusion in previously treated patients with metastatic, unresectable pelvic colorectal cancer and angiographic determination of tumor vascularity. *J Clin Oncol* 1985;3:1093-1098.
37. Hafstrom L, Jonsson PE, Landberg T, Owman T, Sundkvist K. Intraarterial infusion chemotherapy (5-fluorouracil) in patients with inextirpable or locally recurrent rectal cancer. *Am J Surg* 1979;137:757-762.
38. Carlsson C, Hafstrom L, Jonsson PE, Ask A, Kallum B, Lunderquist A. Unresectable and locally recurrent rectal cancer treated with radiotherapy or bilateral internal iliac artery infusion of 5-FU. *Cancer* 1986;58:336-340.
39. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winbald JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg* 1958;148:616-632.
40. Wile AG, Stemmer EA, Andrews PA, Murphy MP, Abramson IS, Howell SB. Pharmacokinetics of 5-fluorouracil during hypothermic pelvic isolation-perfusion. *J Clin Oncol* 1985;3:849-852.
41. Vaglini M, Cascinelli F, Chiti A, et al. Isolated pelvic perfusion for the treatment of unresectable primary or recurrent rectal cancer. *Tumori* 1996;82:459-462.
42. Asten WA, Monaco AP, Richardson GS, Baker WH, Shaw RS, Raker JW. Treatment of malignant pelvic tumors by extracorporeal perfusion with chemotherapeutic agents. *N Engl J Med* 1959;261: 1037-1045.
43. Ryan RF, Schramel RJ, Creech O Jr. Value of perfusion in pelvic surgery. *Dis Colon Rectum* 1963 ;6: 297-300.
44. Shingleton WW, Parker RT, Mahaley S. Abdominal perfusion for cancer chemotherapy with hypothermia and hyperthermia. *Surgery* 1961;50:260-265.
45. Wile A, Smolin M. Hyperthermic pelvic isolation-perfusion in the treatment of refractory pelvic cancer. *Arch Surg* 1987;122:1321-1325.
46. Lawrence W, Kuehn P, Mori S, Poppel JW, Clarkson B. Regional perfusion of the pelvis: consideration of the »leakage« problem. *Surgery* 1961;50:248-259.
47. Lathrop JC, Leone LA, Sodeberg CH, Colbert MP, Vargas LL. Perfusion chemotherapy for gynaecological malignancy. *Trans N Engl Obstet gynecol Soc* 1963;17:47-56.
48. Watkins E, Hering AC, Luna R, Adams HD. The use of intravascular balloon catheters for isolation of the pelvic vascular bed during pump-oxygenator perfusion of cancer chemotherapeutic agents. *Surg gynecol Obstet* 1960; 111:464-468.
49. Lawrence W, Clarkson B, Kim M, Clapp P, Randall HT. Regional perfusion of pelvis and abdomen by an indirect technique. *Cancer* 1963;16:567-582.
50. Turk PS, Belliveau JF, Darnowsky JW, Weinberg MC, Leenen L, Wanebo HJ. Isolated pelvic perfusion for unresectable cancer using a balloon occlusion technique. *Arch Surg* 1993;128:533-539.
51. Wanebo HJ, Chung MA, Levy AI, Turk PS, Vezeridis MP, Belliveau JP. Preoperative therapy for advanced pelvic malignancy by isolated pelvic perfusion with the balloon-occlusion technique. *Ann Surg Oncol* 1996, 3: 295-303.
52. Aigner KR, Kaevel K. Pelvic stopflow infusion (PSI) and hypoxic pelvic perfusion (HPP) with mitomycin and melphalan for recurrent rectal cancer. *Reg Cancer Treat* 1994;7:6-11.
53. Thompson JF, Liu M, Waugh RC, et al. A percutaneous aortic »stop-flow« infusion technique for regional cytotoxic therapy of the abdomen and pelvis. *Reg Cancer Treat* 1994;7:202-207.

54. Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli AC. Classification of antineoplastic agents by their selective toxicities toward oxygenated and hypoxic tumor cells. *Cancer Res* 1981;41:73-81.
55. Rockwell S. Effect of some proliferative and environmental factors on the toxicity of mitomycin to tumor cells in vitro. *Int J Cancer* 1986;38:229-235.
56. Guadagni S, Aigner KR, Palumbo G, et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in pelvic stopflow infusion and hypoxic pelvic perfusion with and without hemofiltration: a pilot study of patients with recurrent unresectable rectal cancer. *J Clin Pharmacol* 1998;38:936-944.
57. Suzuki K, Gunderson LL, Devine RM, et al. Intraoperative irradiation after palliative surgery for locally recurrent rectal cancer. *Cancer* 1995;75:939-952.
58. Graham RA, Siddik ZH, Hohn DC. Extracorporeal hemofiltration: a model for degreasing systemic drug exposure with intraarterial chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:210-214.
59. Door RT. New findings in the pharmacokinetic metabolic and drug resistance aspects of mitomycin C. *Semin Oncol* 1998;15:32-41.
60. Guadagni S, Fiorentini G, Palumbo G, et al. Hypoxic pelvic perfusion with mitomycin C using a simplified balloon-occlusion technique in the treatment of patients with unresectable locally recurrent rectal cancer. *Arch Surg* 2001;136:105-112.
61. Strocchi E, Iaffaioli RV, Facchini G, et al. Stop-flow technique for loco-regional delivery of high dose chemotherapy in the treatment of advanced pelvic cancers. *EJSO* 2004;30:663-670.
62. Hengelberg H. Actions of heparin that may affect the malignant process. *Cancer* 1999;85:257-272.
63. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second-line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:807-814.
64. Carrato A, Gallego J, Diaz-Rubio E. Oxaliplatin: results in colorectal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44:29-44.
65. Pilati P, Mocellin D, Miotto D, et al. Stop-flow technique for loco-regional delivery of antiproliferative agents: literature review and personal experience. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:544-553.
66. Guadagni S, Fiorentini G, D'Alessandro V, et al. Intrahepatic artery high-dose chemotherapy with concomitant post-hepatic venous blood detoxification: comparison between drug removal systems. *Reg Cancer Treat* 1995;8:140-150.
67. Aigner KR, Gailhofer S. High dose MMC: aortic stopflow infusion (ASI) with versus without chemofiltration: a comparison of toxic side effects (abstract). *Reg Cancer Treat* 1993;6(Suppl 1):3.
68. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731-1740.
69. Peeters KC, van de Velde CJ, Leer JW, et al. Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: increased bowel dysfunction in irradiated patients – a Dutch colorectal cancer group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6199-6206.
70. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJ, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-825.