

Regionale Chemotherapie beim Thoraxwandrezidiv und metastasierten Mammakarzinom

Karl R. Aigner, Stefano Guadagni und Giuseppe Zavattieri

- 12.1 Einleitung – 154**
- 12.2 Thoraxwandrezidive – 154**
 - 12.2.1 Indikation – 154
 - 12.2.2 Intraarterielle Infusion – 154
 - 12.2.3 Fallbeispiele – 155
 - 12.2.4 Isolierte Thoraxperfusion – 157
 - 12.2.5 Ansprechverhalten und Prognose – 159
- 12.3 Toxizität und Nebenwirkungen – 159**
- 12.4 Ansprechkriterien – 160**
- 12.5 Isolierte Thoraxperfusion bei Lungenmetastasen
des Mammakarzinoms – 161**
- 12.6 Lebermetastasen – 161**
- 12.7 Diskussion – 162**
- Literatur – 163**

12.1 Einleitung

Beim Mammakarzinom hat sich die Behandlungsstrategie in den letzten drei Jahrzehnten grundlegend verändert. Galten früher lokal radikale chirurgische Maßnahmen wie die Mastektomie unter Mitnahme des M. pectoralis major als indiziert, so wandelte sich nach zunächst alleiniger Mastektomie der Therapiestandard zunehmend in Richtung brusterhaltender Maßnahmen. Radikale chirurgische Eingriffe werden als lokale Überbehandlung angesehen. Ebenso wurde die primäre Axilladisektion zugunsten der initialen diagnostischen Entfernung des Wächterlymphknotens verlassen. Nachdem das Mammakarzinom potentiell früh metastasieren kann und somit als systemische Erkrankung gilt, strebt man in Behandlungsprotokollen vorrangig die brusterhaltende lokale Tumorexzision mit Entfernung des Sentinellymphknotens anstelle invasiver Verfahren an. Die Strahlentherapie indessen ist fester Bestandteil von Kombinationstherapien zur Zerstörung eventuell noch vorhandener mikroskopischer axillärer Lymphknotenmetastasen oder zur Prophylaxe von Lokalrezidiven an der Thoraxwand. Der Indikationsbereich antihormoneller Therapie ist klar definiert, ebenso wie die Induktions- und adjuvante Chemotherapie. Dennoch bleibt das Mammakarzinom ein Tumor, bei dem zu jedem Zeitpunkt – zwei Monate oder 15 Jahre und mehr nach einer leitliniengerechten Therapie – Lokalrezidive oder Fernmetastasen auftreten können. Die Patientin hat im Stadium der Metastasierung mittel- oder langfristig eine infauste Prognose. Aufgrund dessen ist der Lebensqualität unter jeglichen therapeutischen Maßnahmen besondere Bedeutung beizumessen. Zur Behandlung vorwiegend auf eine definierte Region wie der Thoraxwand, Lunge oder Leber lokalisierter Tumormassen, welche dort vorwiegend oder ausschließlich Beschwerden verursachen oder lebensbedrohlich sind, bieten sich regionale Therapieverfahren an. Diese haben den Vorteil des schnelleren Wirkungseintritts bei weniger Nebenwirkungen und besserer Lebensqualität.

12.2 Thoraxwandrezidive

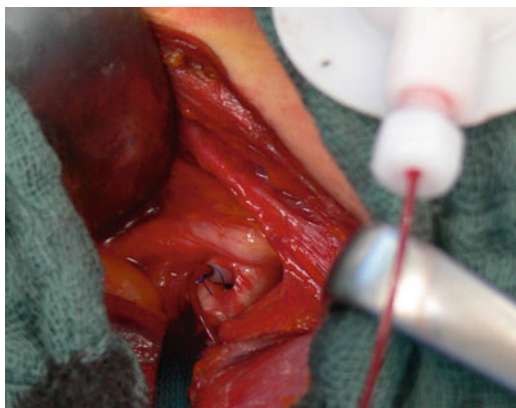
12.2.1 Indikation

Die Indikation zur regionalen Chemotherapie von Thoraxwandrezidiven ist abhängig von der Vorbehandlung. Liegt eine Strahlentherapie der Thoraxwand mehr als 6–8 Monate zurück, so besteht aufgrund der Strahlenfibrose des Bindegewebes eine lokale Minderdurchblutung des zu therapierenden Areals. Dies kann vor der Therapie mit intraarterieller Blaufärbung abgeklärt werden. Färbt sich das zu therapierende Tumoreareal nicht an, so hat keine Form der Chemotherapie Aussicht auf Erfolg, weder regional noch systemisch. Zur regionalen Chemotherapie von Thoraxwandrezidiven kommen abhängig von der lokalen Ausbreitung zwei Verfahren zur Anwendung: die arterielle Infusion über A. subclavia und A. mammaria oder die isolierte Thoraxperfusion.

12.2.2 Intraarterielle Infusion

A. subclavia Angiokatheter

Initial wird meist angiographisch in Seldinger-Technik über die A. femoralis therapiert. Zur arteriellen Infusion der Thoraxwand samt Axilla liegt die Katheterspitze in der A. subclavia platziert. Befindet sich das Thoraxwandrezidiv ausschließlich im Versorgungsbereich der A. mammaria, was durch Injektion von Indigocarminblau in selbige klar abgegrenzt werden kann (vgl. Abb. 12.3b), so erfolgt die Therapie darüber. Da eine Mikro-metastasierung außerhalb des Infusionsgebietes der A. mammaria letztlich nie ausgeschlossen werden kann, bewährte sich eine Kombinationstherapie aus zwei arteriellen Infusionen über die A. mammaria, gefolgt von zwei Infusionen über die A. subclavia nach Umplatzierung der Katheterspitze. Die Therapieschemata bestehen situationsadaptiert in der Dosierung aus 5-Fluorouracil, Mitomycin C, Adriamycin und Cisplatin. Bei eingetretener Zytostatikaresistenz kann auf Mitoxantron, Gemcitabine oder Taxane gewechselt werden. Die bevorzugten arteriellen Infusionszeiten sind 7–15 Minuten. Bei der arteriellen Infusion der A. mammaria muss auf ausreichende Verdünnung im Infusionsvolumen des



■ **Abb. 12.1** Arterieller Jet Port Allround Katheter

Chemotherapeutikums geachtet werden. Andernfalls treten lokale Schäden infundierter Haut und Weichteile im Sinne des »Strömungsphänomens« auf.

A. subclavia Jet Port Katheter

Der **A. subclavia Jet Port Katheter** besteht aus einem Kunststoffport mit Silikonmembran und einem Polyurethankatheter von 0,6 mm Innen- und 1,05 mm Außendurchmesser.¹ Zur Fixation an der Arterie ist die Spitze mit einer wulstförmigen Olive versehen. Die Implantation geschieht über eine Querinzision lateral des Jugulums oberhalb der Clavicula. Nach Freilegung und Lateralverdrängung der V. jugularis wird die A. carotis identifiziert und dorsolateral davon die A. subclavia angeschlungen. Die Katheterspitze wird nach Stichinzision End-zu-Seit in die A. subclavia eingeführt und mit einer Prolene-Tabaksbeutelnaht an der extravasal liegenden Olive fixiert (■ Abb. 12.1). Die feine Katheterspitze ragt nur ein bis zwei Millimeter in das Gefäßlumen. Als Thromboseprophylaxe ist die tägliche Gabe von Aspirin über zwei Monate ausreichend. Jet Port Allround A. subclavia Katheter werden nicht regelmäßig gespült, da dies die Gefahr der Portkammerinfektion und Katheterthrombosierung erhöht. Das A. subclavia Jet Port Kathetersystem hat den Vorteil, dass die Patientin, im Gegensatz zur angiographischen Therapie, mobil ist.

12.2.3 Fallbeispiele

Vorbestrahlung

Eine Patientin mit ausgedehntem Thoraxwandrezidiv, vor allem im cranialen Bereich über das Infusionsgebiet der A. mammaria hinaus, war postoperativ mit systemischer Chemotherapie und lokaler Radiatio behandelt worden. Sechs Monate nach der Strahlentherapie wurde bei einem sich rapide ausbreitenden Lokalrezidiv eine regionale Chemotherapie als Infusion über einen axillär implantierten und mit der Katheterspitze 1 cm hinter dem Abgang der A. subclavia liegenden Jetport Allround Katheter durchgeführt. Die unter systemischer Chemotherapie progrediente Metastasierung war unter regionaler arterieller Infusion stark regredient. Nach drei Zyklen bestand klinisch eine Komplettremission (■ Abb. 12.2).

Dosis- oder Konzentration-Wirkungsverhalten

Das Dosis-Wirkung-Verhalten gilt sowohl bei der antibiotischen als auch der zytostatischen Chemotherapie [1]. Ein anschauliches Beispiel bietet ein Fall von Lokalrezidiv in der Mittellinie prästernal nach Mastektomie rechts. Die intraarterielle Infusion über die rechte A. subclavia führte infolge der erhöhten Anflutungskonzentration bei der Kurzzeitinfusion zu einer Komplettremission der rechten Tumorthälfte. Die kurze arterielle Expositionszeit von 7–15 Minuten mit hohen Zytostatikakonzentrationen reicht aus, um die erforderlichen Wirkkonzentrationen im Tumorgewebe zu schaffen. Im venösen Rückfluss aus dem Tumorareal kommt die applizierte Zytostatikadosis im »zweiten Kreislaufdurchgang«, jedoch verdünnt auf beiden Seiten über beide Aa. mammariae zur Wirkung. Die lokal zu niedrige Wirkkonzentration reicht hier nicht aus, um eine Remission in der linken Tumorthälfte zu bewirken (■ Abb. 12.3). Im vorliegenden Fall wurde nach Therapie über die linke A. subclavia im zweiten Therapiezyklus eine komplette Response auch des linken Tumorteils induziert.

Rezidiv nach Lumpektomie

Nach lokaler Exzision eines Karzinoms von 23 mm Durchmesser zwischen beiden unteren Quadranten trat ein Jahr später ein massives Rezidiv auf, welches

1 Jet Port Allround Katheter Pfm Köln

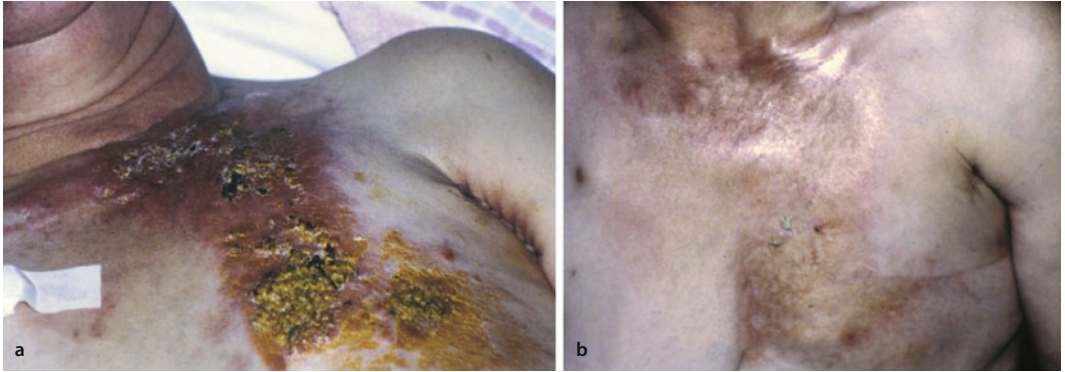


Abb. 12.2 (a) Thoraxwandrezidiv nach Radiochemotherapie; (b) Komplettremission nach drei Zyklen A. subclavia Infusion mit Mitomycin C, Adriamycin und Cisplatin

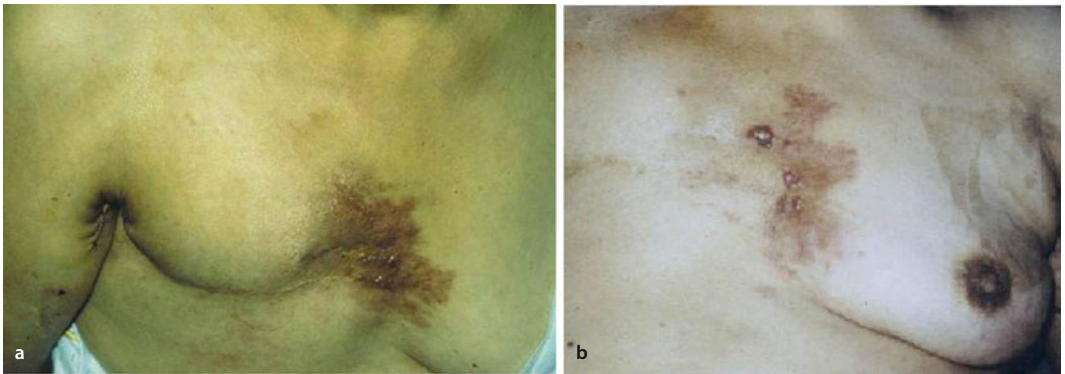


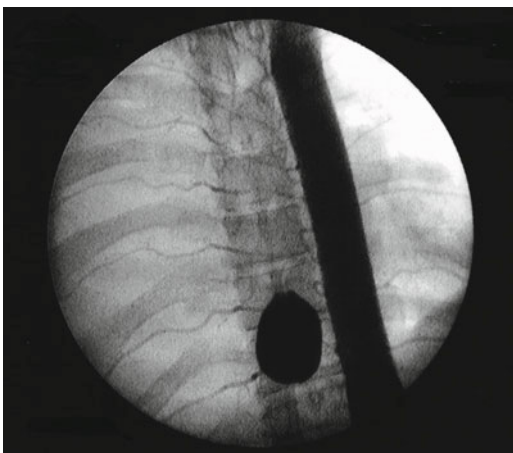
Abb. 12.3 (a) Praesternales Rezidiv nach Mastektomie rechts; (b) Komplettremission der rechten Tumorthälfte nach arterieller Infusion der rechten A. subclavia

fast das halbe Volumen der rechten Brust einnahm (Abb. 12.4a). Die Patientin hatte nach der Resektion jegliche adjuvante Therapie abgelehnt. Zur Abklärung der Tumordurchblutung wurde über einen von femoral in Seldinger-Technik eingeführten A. mammaria Katheter Indigocarminblau injiziert. Dabei färbte sich das Versorgungsgebiet der rechten A. mammaria unter Einschluss des gesamten Tumolvolumens intensiv blau (Abb. 12.4b). Der erste Zyklus intraarterieller Therapie wurde mit zwei Infusionen über die A. mammaria (1. Tag: Mitomycin, 2. Tag: Adriamycin) begonnen und nach Umplatzierung der Katheterspitze nach proximal kurz vor dem Abgang der A. mammaria mit zwei Kurzzeitinfusionen von Adriamycin und Cisplatin über je 15 Minuten durch die A. subclavia komplettiert. Schon nach dem ersten Therapie-

zyklus war ein Schrumpfen des Tumors zu erkennen, welches nach zwei Zyklen weiter zugenommen hatte (Abb. 12.4c). Aufgrund des guten Ansprechens auf die erste Behandlung wurde zum zweiten Zyklus ein Jet Port Allround Katheter in die rechte A. subclavia implantiert. Über diesen wurden alle folgenden Therapiezyklen gegeben. Nach sechs Zyklen bestand klinisch und histologisch nach Exzision der wieder sichtbar gewordenen alten Lumpektomienarbe eine komplette Remission. Das gesamte Infusionsgebiet der A. subclavia wies eine rötlich-braune Hyperpigmentierung im Sinne eines milden Strömungsphänomens auf (Abb. 12.4d).



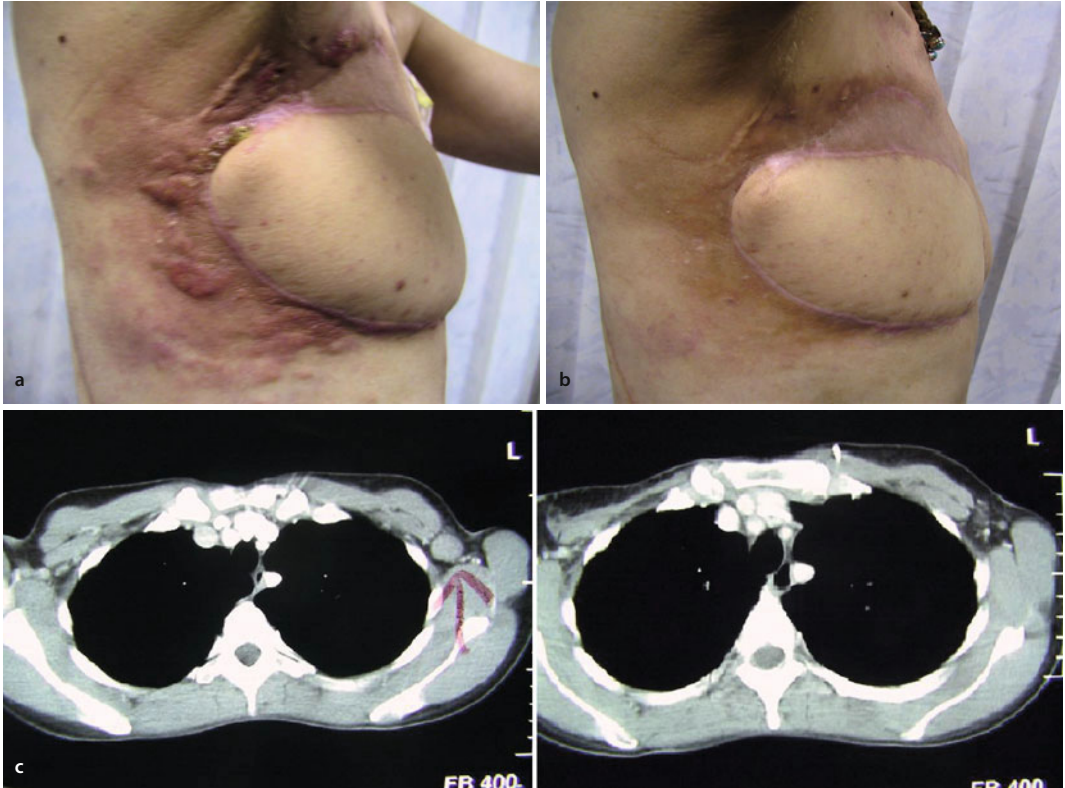
■ **Abb. 12.4** (a) Tumorrezidiv nach Lumpektomie; (b) Indigocarminblaufärbung des Versorgungsgebietes der A. mammaria; (c) Lokalbefund nach zwei Therapiezyklen; (d) Klinische und histologische Komplettremission nach sechs Zyklen (an der vorderen Thoraxwand zeigt sich im arteriellen Infusionsgebiet eine Hyperpigmentation im Sinne eines milden Strömungsphänomens)



■ **Abb. 12.5** Kontrastmittelinjektion durch den Zentralkanal des Stop-Flow-Ballonkatheters nach Ballonblockade der Aorta. Die Intercostalarterien stellen sich dar, daneben der kontrastmittelgefüllte V. cava Ballon

12.2.4 Isolierte Thoraxperfusion

Die Indikation zur isolierten Thoraxperfusion besteht, wenn sich das Metastasierungsmuster außerhalb des Versorgungsgebietes der A. subclavia und A. mammaria erstreckt. Die Technik der isolierten Thoraxperfusion beim metastasierten Mammakarzinom ist identisch mit dem Vorgehen beim Bronchialkarzinom [2]. Nach Blockierung von Aorta und V. cava in Zwerchfellhöhe und beider Oberarme mit Blutdruckmanschetten wird die Chemotherapie über den zentralen Therapiekanal des Perfusionskatheters als protrahierter Bolus in die thorakale Aorta injiziert. Dies ermöglicht eine zusätzliche kollektive arterielle Infusion der Intercostalarterien, welche die Thoraxwand versorgen (Abb. 12.5). Die dabei erreichte hohe lokale Zytostatikaexposition führt in nicht vorbestrahlten Be-



▣ **Abb. 12.6** (a) Progredientes, frühes Lokalrezidiv nach M.-latissimus-Schwenklappen und systemischer Chemotherapie. Situs drei Wochen postoperativ mit noch verkrustetem oberem Wundrand; (b) Situs acht Wochen später, nach zwei isolierten Thoraxperfusionen; (c) CR an axillären Lymphknotenmetastasen nach isolierter Thoraxperfusion

zirken in der weit überwiegenden Zahl der Fälle zu sehr schnellen Remissionen.

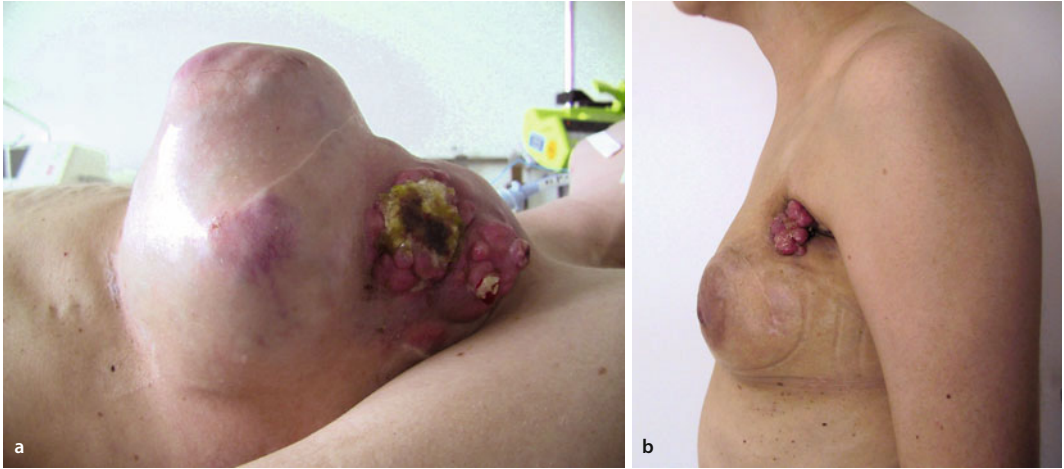
Thoraxwandrezidiv nach Rezidivexzision und gestielter Lappenplastik

Bei einer 40-jährigen Patientin wurde ein Lokalrezidiv nach Mastektomie weit exzidiert und der Defekt mit einem M.-latissimus-Schwenklappen gedeckt (▣ Abb. 12.6). Drei Wochen nach dem Eingriff traten unter laufender systemischer Chemotherapie mit Taxol und Gemcitabine erneut Haut- und Weichteilmetastasen an der lateralen Thoraxwand, angrenzend an das gestielte Hautweichteilimplantat, auf (Abb. 12.6a). Nach zwei Zyklen isolierter Thoraxperfusion mit Chemofiltration unter Verwendung von Mitomycin C, Adriamycin und Cisplatin konnte acht Wochen nach der initialen Perfusionsbehandlung eine komplette Remission

erreicht werden (Abb. 12.6b). Kontralaterale axilläre Lymphknotenmetastasen waren innerhalb von zwei Wochen nach der ersten Thoraxperfusion erheblich verkleinert tastbar. Vier Wochen nach der zweiten isolierten Perfusion zeigte sich im Kontroll-CT ein hypodenser Bezirk im Sinne einer Destruktion der Metastasen (Abb. 12.6c).

Großes Lokalrezidiv mit Thoraxinvasion

Eine 38-jährige Patientin mit monströsem, teils ulceriertem Tumor der linken Mamma, welcher auch den linken Lungenoberlappen und das Perikard infiltriert hatte, wurde als einzig verbleibende Option mit isolierter Thoraxperfusion und Chemofiltration behandelt. Bereits nach der ersten Therapie kam es zu einer deutlich sichtbaren Verkleinerung des Tumors mit lokalen Nekrosen. Die Patientin hatte in der ersten posttherapeutischen Woche



■ **Abb. 12.7** (a) Monströses Mammakarzinom; (b) Befund nach drei isolierten Thoraxperfusionen

täglich nachmittags hohes Fieber, welches sich wieder besserte, nachdem sich aus dem Tumor nekrotisches Gewebe entleert hatte. Nach der zweiten und dritten Thoraxperfusion in vierwöchigen Abständen kam es zu einer kontinuierlichen Tumorverkleinerung (■ Abb. 12.7). Der Resttumor an der linken Axilla war chemoresistent, sprach auf eine weitere Perfusionsbehandlung nicht mehr an und wurde lokal exzidiert. In der angiographischen Indigocarmineblaufärbung hatte sich dieser Tumorteil kaum kontrastiert.

12.2.5 Ansprechverhalten und Prognose

Die meisten Thoraxwandrezidive treten im vorbestrahlten Gebiet auf oder wurden bereits bestrahlt. In über der Hälfte der Fälle besteht andernorts, wie in Leber oder Knochen, eine weitere Metastasierung. Hier geschieht die lokale Therapie in rein palliativer Absicht, um einen blutenden oder aufgrund von Nerven- oder Nervenplexusirritation schmerzhaften Tumor möglichst rasch zu verkleinern. Dies gelingt bei nicht vorbestrahltem Befund häufig innerhalb von 2–3 isolierten Perfusionen und vor allem (aufgrund der begleitenden Chemofiltration) ohne die Lebensqualität der Patienten negativ zu beeinflussen. Großflächige vorbestrahlte Thoraxwandrezidive sprechen jedoch auch auf isolierte

Perfusion mit intensivierter Zytostatikaexposition aufgrund der lokalen Minderdurchblutung bei strahlenbedingter Bindegewebsfibrose kaum oder meist gar nicht an. Aufgrund der palliativen Indikation bei intensiv vorbehandelten und sekundär metastasierten Patienten beträgt die Überlebenszeit bei 25% der Fälle 27 Monate, die mediane Überlebenszeit nur 15 Monate. Wird klinisch eine komplette Remission ohne sichtbare und tastbare Haut- und Weichteilinfiltation und ohne regionale Lymphknotenmetastasen erreicht, so beträgt die mediane Remissionsdauer 11,8 Monate, nach partieller Remission 6,7 Monate und nach schwachem Ansprechen oder stable disease 4,4 Monate [3].

12.3 Toxizität und Nebenwirkungen

Hämatologische Toxizität ist durchweg gering ausgeprägt. Der Leukozytenabfall unterschreitet selten $1.000\text{--}1.200/\text{m}^3$, ebenso tritt eine klinisch relevante Thrombozytopenie unter $60.000\text{--}100.000/\mu\text{l}$ äußerst selten auf. Das subjektive Befinden wird durch die Therapie aufgrund der Chemofiltration nicht oder kaum beeinträchtigt. Über Übelkeit berichten weniger als 5% aller Patienten. Aufgrund der 15-minütigen Ischämie der Körperabschnitte unterhalb des Zwerchfells tritt eine temporäre Erhöhung der Leberenzyme auf, welche sich aber innerhalb von acht Tagen normalisiert. Eine temporäre Erhöhung

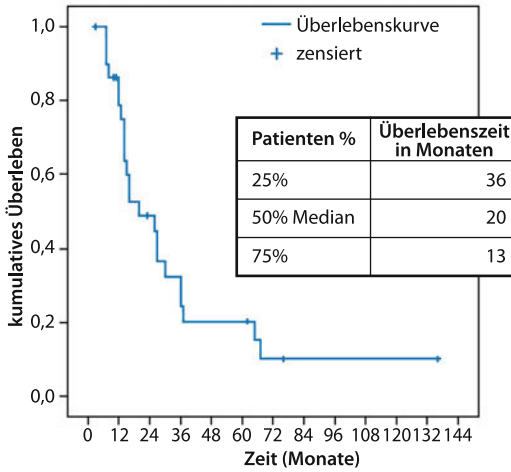


Abb. 12.8 Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach ITP-F bei Lungenmetastasen des Mammakarzinoms

des Kreatininwertes ist in der Regel auch bis zum Zeitpunkt der zweiten Therapie nach vier Wochen wieder im Normbereich. In unter 1% der Fälle beobachtet man eine Mitomycin-induzierte Nephrotoxizität mit lang anhaltender, aber meist auch rückläufiger Kreatininerhöhung. Bei diesen Patienten wird Mitomycin nicht mehr eingesetzt.

Die einzige, bei 98% der Patienten auftretende Nebenwirkung ist trotz Applizieren einer Kühlkappe während der Therapie die Alopezie. Die Stomatitisprophylaxe zur Verhinderung von Mund- und Schleimhauttoxizität durch lokale Applikation einer

Eisblase im Mundhöhlenbereich, welche gleich nach Beginn der Vollnarkose eingesetzt wird, verhindert diese Komplikation komplett. Die bei weitem überwiegende Komplikation nach isolierter Thoraxperfusion ist die Lymphfistel aus dem femoralen Kanülierungsgebiet in der Leiste. Diese tritt bei femoralem Zugang in 30–50% der Fälle auf, bei parailiacalem Zugang so gut wie nie. Zu frühes Entfernen der Redondrainage kann zu Wunddehiscenzen und lokalen Infektionen mit sekundärer Wundheilung führen. Wird die Drainage bei starker Lymphsekretion 14 Tage belassen, so besteht ein konsistenter Drainagekanal, der sich in der Regel innerhalb weniger Tage komplikationslos verschließt. Die posttherapeutische Liegezeit beträgt zur sicheren Beurteilung einer primären Wundheilung 4–5 Tage.

12.4 Ansprechkriterien

Innerhalb der ersten fünf postoperativen Tage werden bei Ansprechen der Läsionen auf die Therapie bereits eine messbare Verkleinerung und zentrale Einschmelzung der Metastasen beobachtet. Bei disseminiert über die Thoraxwand verstreuten Herden sieht man häufig zentrale Verflüssigungen und schmierige Auflagerungen ab dem dritten (bis fünften) Tag. Ein Abfall des Tumormarkers CA 15-3 ist bei Ansprechen der Metastasen schon kontinuierlich nach der Therapie zu beobachten. Kommt es

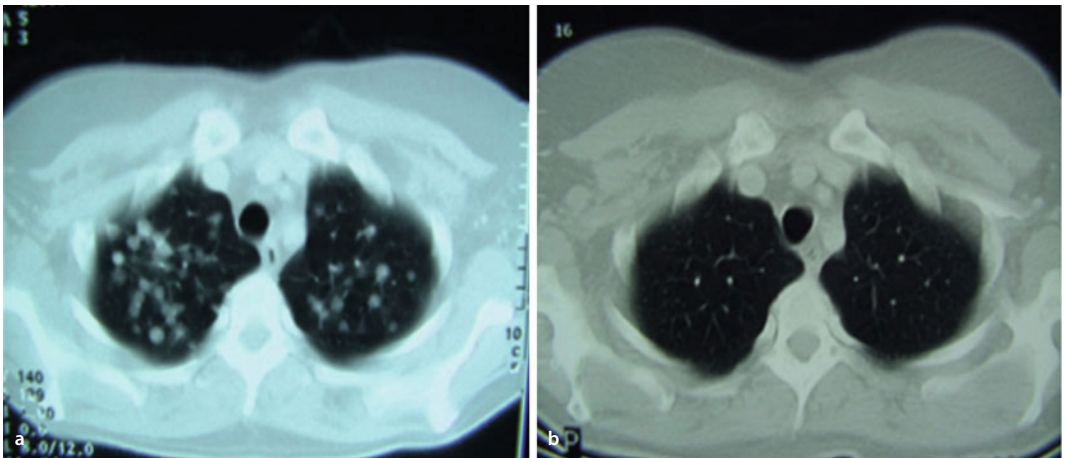
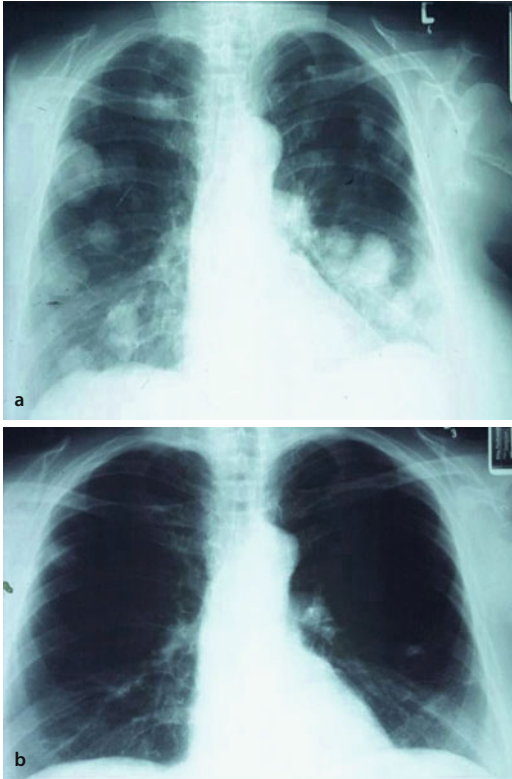


Abb. 12.9 Disseminierte Lungenmetastasen des Mammakarzinoms vor (a) und vier Wochen nach ITP-F (b)

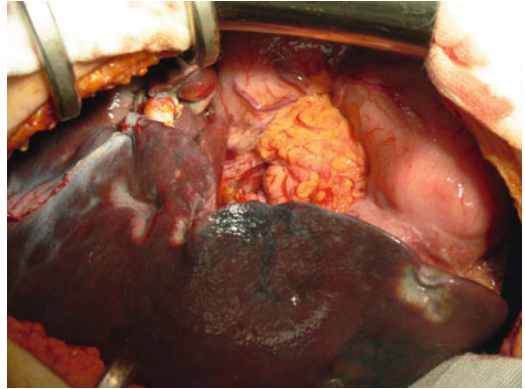


■ **Abb. 12.10** Lungenmetastasen beidseits vor (a) und nach drei Zyklen isolierter Thoraxperfusion mit Chemofiltration (b)

zu einer Spontanekrose eines größeren Areals, so äußert sich dies in einem Anstieg des Tumormarkers um ca. 20–100% und mehr, schon ab dem ersten und zweiten postoperativen Tag, gefolgt von einem steilen Abfall in den darauffolgenden Tagen.

12.5 Isolierte Thoraxperfusion bei Lungenmetastasen des Mammakarzinoms

Lungenmetastasen des Mammakarzinoms reagieren auf erhöhte Zytostatikaexpositionen wie bei der isolierten Thoraxperfusion sehr sensibel. Die Gesamtansprechrate liegt bei 71%, davon 26% komplette Remission und 45% partielle Remissionen. 25% der Patientinnen überleben drei Jahre. Die mediane Überlebenszeit beträgt 20 Monate, und nach 13 Monaten sind noch 75% der Patientinnen am Leben



■ **Abb. 12.11** Kraterförmige Einziehungen bei regressiven Lebermetastasen. Histologisch: Komplettremission nach regionaler Chemotherapie

(■ Abb. 12.8). Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) beträgt 14 Monate. Ist eine Perfusionstherapie wirksam, so ist dies beim Mammakarzinom generell mit bildgebenden Verfahren sehr rasch zu verifizieren. ■ Abb. 12.9 zeigt disseminierte Lungenmetastasen eines Mammakarzinoms in beiden Lungenoberfeldern vor und vier Wochen nach isolierter Thoraxperfusion. Selbst sehr große Metastasen dieses Tumors zeigen oft ein sehr zügiges Regressionsverhalten. ■ Abb. 12.10 zeigt ein komplettes Verschwinden der Lungenmetastasen nach dem dritten Zyklus isolierter Thoraxperfusion (bis auf einen kleinen Residualdefekt im linken Unterfeld).

12.6 Lebermetastasen

Lebermetastasen nehmen im Spektrum der Fernmetastasierung eine Sonderstellung ein und sind die das Leben des Patienten am unmittelbarsten bedrohende Metastasenlokalisation. Sitzen sie zentral im Leberhilus, so kann ein rascher Verschluss der Hauptgallengänge die Folge sein. Treten sie multipel und disseminiert auf, so verursachen sie diffuse Stenosen und Verschlüsse kleinerer und mittlerer Gallengänge, was einen progredienten, therapeutisch nicht mehr zu beeinflussenden Ikterus zur Folge hat. Die Prognose ist kurzfristig infaust.

Nachdem das Mammakarzinom per se im Falle des Ansprechens auf eine Chemotherapie im Ge-

gensatz zu manchen anderen Tumorentitäten bei ausreichender Exposition sehr rasch schrumpft, ist dies eine Option die Manifestation des Gallestaus zu verhindern. Die Therapie erfolgt über angiographisch platzierte A. hepatica Katheter, auf die an anderer Stelle in diesem Buch eingegangen wird [4, 5]. Alternativ kann die arterielle Infusion oder Chemoembolisation auch über implantierte Portkatheter erfolgen. Die Rate der Komplettremissionen liegt wie bei Thoraxwandrezidiven oder Lungenmetastasen bei ziemlich konstant 25%. Kommt es zu einer Komplettremission unter regionaler Chemotherapie bei adäquater Zytostatikaapplikationsform, so entstehen innerhalb von 2–4 Therapiezyklen, anstelle der ehemaligen Metastasen im Lebergewebe, tiefe bindegewebig umgewandelte Schnürfurchen (■ Abb. 12.11). Die mediane Überlebenszeit bei systemisch vorbehandelten Patientinnen mit nicht resektablen Metastasen beträgt 15,3 Monate, bei nicht vorbehandelten 20,2 Monate.

12.7 Diskussion

Sobald das Mammakarzinom die Grenzen der Primärtumorklassifikation überschritten hat, ist die Erkrankung potentiell systemisch. Logischerweise besteht damit die Indikation zur systemischen Chemotherapie, da ja nicht bekannt ist, wohin der Tumor letztlich überall metastasiert ist. Stünde ein Medikament zur Verfügung, welches – systemisch verabreicht – an allen klinisch manifesten und noch unbekannt Mikrometastasen ankommt und diese auch zerstört, so wäre das Krebsproblem gelöst. In der klinischen Praxis ist dies jedoch nicht realisierbar [6]. Die Therapie kommt zwar an, zerstört aber nicht alle Metastasen, weil die lokale Exposition – Konzentration \times Zeit – nicht ausreicht. Dies ist in dem Fall der in Sternnummitte gelegenen und von zwei Seiten arteriell versorgten Metastase sehr gut veranschaulicht (Abb. 12.3).

Daraus folgend ergibt sich: Kann der ganze Patient nicht mit der erforderlichen tumoriziden Exposition behandelt werden, da dies entweder zu nicht mehr verträglichen Nebenwirkungen führen oder das Leben des Patienten gefährden würde, bleibt nur der Ausweg, den Patienten »segmental« zu behandeln. Damit ist es möglich, bezogen auf

Körpersegmente wie den Thorax, die Leber, das Abdomen, eine ausreichende Zytostatikaexposition zu generieren, um im jeweils therapierten Gebiet auch ein nachhaltiges Ansprechen des Tumors ohne größere systemische Nebenwirkungen für den Patienten zu erreichen. In einer Studie an 100 Patientinnen mit Mammakarzinom konnte gezeigt werden, dass eine Eskalation der lokal intraarteriell verabreichten Zytostatikakonzentration zu höheren Ansprechraten führt [7]. Dies bestätigte die Aussage von E. Frei III und G.P. Canellos: »Dose a critical factor in cancer chemotherapy« [8].

Randomisierte Studien bei kritischem Befall eines Organs oder einer Körperregion durchzuführen ist schwierig, da die meisten Patienten multipel vortherapiert und auf eine alternative Therapieform fixiert sind. Eine randomisierte Studie, welche die Frage »Regionale oder systemische Chemotherapie?« klären könnte, ist aber mit nicht vorbehandelten Patienten möglich. Bezogen auf die Lebermetastasierung, hat die regionale Chemotherapie den Vorteil des sehr schnellen Ansprechens und der hohen kompletten Remissionsrate. Werden zentral sitzende oder die Gallengänge obstruierende Metastasen rasch geschrumpft oder beseitigt, so hat dies einen lebensverlängernden Effekt.

Bei Lungenmetastasen verhält es sich ähnlich. Sprechen sie auf regionale Chemotherapie an, so geschieht dies fast ausschließlich innerhalb der ersten 2–3 Zyklen. Lungenmetastasen sind jedoch im Gegensatz zu Lebermetastasen nicht als imminently lebensbedrohlich angesehen, sodass auch hier die Fragestellung nach einer regionalen oder systemischen Chemotherapie mit einer randomisierten Studie geklärt werden könnte.

Ausgedehnte Thoraxwandrezidive entziehen sich, sofern intensiv vorbehandelt, jeglicher weiterer sinnvoller Therapiemaßnahme. Nach häufigen systemischen Chemotherapien kann eine unüberwindliche Zytostatikaresistenz aufgetreten sein, und nach über 6–8 Monate zurückliegender Strahlentherapie ist auch die hochkonzentrierte regionale Chemotherapie in Folge der bindegewebigen Strahlenfibrose wirkungslos. Es können andererseits ausgedehnte, heroische chirurgische Eingriffe unter Mitnahme von Rippenserien und/oder des gesamten oder eines Teils des Sternums mit technisch komplizierten Defektdeckungen durchgeführt

werden [9, 10, 11]. Dies könnte man angesichts der potentiell systemischen Natur des Mammakarzinoms auch als Überbehandlung sehen. Es ist keine Garantie gegeben, dass sich nicht nach dem Eingriff Metastasen an anderer Stelle manifestieren, ähnlich wie in dem klinischen Fall aus Abbildung 12.5a.

Die persistierende Frage beim Thoraxwandrezidiv oder beim metastasierten Mammakarzinom ist nach wie vor: »Wie geht man damit um?« Man kann die gesamte Patientin systemisch behandeln. Mit entsprechenden und gut dosierten Therapieschemata [9] sind durchaus mit regionaler Chemotherapie vergleichbare komplette Ansprechraten von 25% zu erreichen. Die Studie von Xin Yao mit Docetaxel, Doxorubicin und Cyclophosphamid [12] umfasste nur 20 Patienten, aber immerhin hatten fünf davon ein histologisch bestätigtes komplettes Ansprechen. Nachdem das Mammakarzinom auch im Gegensatz zu manchen anderen Tumoren, wie zum Beispiel dem Pankreaskarzinom, in allen Manifestationen, Primärtumor und Metastasen gleich reagiert, sind bei entsprechend eingestellter systemischer Chemotherapie vergleichbare Ergebnisse zu erreichen.

Was für die regionale Chemotherapie in diesem Zusammenhang spricht, ist die eingangs getroffene Feststellung, dass die metastasierte Patientin eine begrenzte Lebenserwartung mit infauster Prognose hat. Gerade aus diesem Grund sollten alle Anstrengungen getroffen werden, in diesen Fällen die verbleibende Lebenszeit so angenehm wie möglich zu gestalten. Mit Hochdosis- oder dosisdichten Therapieschemata können hohe Ansprechraten erreicht werden, wie in der genannten Studie mit 25% Komplettremissionen. Problematisch ist dabei nur die systemische Toxizität, zum Beispiel mit febriler Neutropenie in gut einem Drittel der Fälle oder auch das die Lebensqualität sehr einschränkende Hand-Fuß-Syndrom. Die Nebenwirkungen unter regionaler Chemotherapie überschreiten äußerst selten WHO Grad 1 bis 2 und werden von den Patientinnen mitunter kaum wahrgenommen. In diesem Erkrankungsstadium dürften auch Surrogatparameter wie progressionsfreies Überleben nur eine untergeordnete Rolle spielen [13]. Das anzustrebende Therapieresultat ist progressionsfreies Überleben bei guter Lebensqualität.

Literatur

1. Aigner KR, Gailhofer S, Selak E: Subclavian artery infusion as induction and adjuvant chemotherapy for breast conserving treatment of primary breast cancer. *Cancer Therapy* Vol 6, 67–72, 2008.
2. Aigner KR, Selak E: Isolated Thoracic Perfusion with Chemofiltration (ITP-F) for Advanced and Pre-treated Non-Small-Cell-Lung Cancer. In: *Induction Chemotherapy*, K. R. Aigner and F. O. Stephens (eds), pp 321–329, Springer Verlag, 2011.
3. Aigner KR, Müller H, Jansa J, Kalden M: Regional chemotherapy for locally recurrent breast cancer – a phase II study with mitomycin C, fluorouracil/foinic acid. In: *Mitomycin C in Cancer Chemotherapy Today*, Tetsuo Taguchi and Karl R. Aigner (eds), pp 17–26, Excerpta Medica, 1991.
4. Arai Y: Interventionell-radiologische Verfahren zur Portkatheter-Implantation. In: Aigner KR et al. (Hrsg) *Regionale Therapie maligner Tumoren*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (in Vorb.).
5. Vogl T, Eichler K, Zangos S: Regionale Therapieverfahren bei Lebermetastasen unterschiedlicher Primärtumoren: Lokale Chemotherapie und Thermoablation. In: Aigner KR et al. (Hrsg) *Regionale Therapie maligner Tumoren*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo (in Vorb.).
6. Aigner KR, Gailhofer S, Selak E, Jansa J: Das metastasierte Mammakarzinom – State of the Art. *Pharma Fokus Gynäkologie*, 5. Jahrg. 2010.
7. Aigner KR: Regional chemotherapy for breast cancer – the effect of different techniques of drug administration on tumor response. *Reg Cancer Treat*. 1996;7:127–31.
8. Frei III E, Canellos GP: Dose: a critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med*. 1980;69:585–94.
9. Gazyakan E, Engel H, Lehnhardt M, Pelzer M: Bilateral Double Free-Flaps for Reconstruction of Extensive Chest Wall Defect. *Ann Thorac Surg* 2012;96:1289–1291.
10. Dast S, Berna P, Qassemyar Q, Sinna R: A New Option for Autologous Anterior Chest Wall Reconstruction: The Composite Thoracodorsal Artery Perforator Flap. *Ann Thorac Surg* 2012;93:e67–e69.
11. Nierlich P, Funovics P, Dominkus M, Aszmann O, Frey M, Klepetko W: Forequarter Amputation Combined With Chest Wall Resection: A Single-Center Experience. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1702–1708.
12. Yao X, Hosenpund J, Chitambar CR, Charlson J, Chung Cheng Y: A Phase II Study of Concurrent Docetaxel, Epirubicin and Cyclophosphamide as a Neoadjuvant Chemotherapy Regimen in Patients with Locally Advanced Breast Cancer. *J Cancer*. 2012; 3: 145–151.
13. Aigner KR, Stephens FO. *Guidelines and Evidence-Based Medicine – Evidence of What? EJCMO 2012*. Published online. http://www.slm-oncology.com/Guidelines_and_Evidence_Based_Medicine_Evidence_of_What_1,272.html.