

Stellenwert der regionalen hyperthermen zytostatischen Extremitätenperfusion im Behandlungskonzept maligner Extremitätentumore unter besonderer Berücksichtigung des malignen Melanoms

Chirurgische Klinik
und Poliklinik I
(Klinik für Allgemeine Chirurgie,
Chirurgische Onkologie
und Thoraxchirurgie)
der Universität Leipzig

Zusammenfassung

Die regionale hypertherme zytostatische Extremitätenperfusion ist eine anerkannte Methode der Behandlung von Extremitätentumoren. Trotz des gesicherten Stellenwertes der Methode ist sie, wohl wegen des hohen Aufwandes und einer damit verbundenen Bindung an Zentren, bisher nicht ausreichend bekannt. In Deutschland wird bis dato nur einem Teil der in Frage kommenden Patienten diese Therapieoption angeboten.

Durch eine operativ herbeigeführte passagere Trennung von Körper- und Extremitätenkreislauf kann ein deutlich höherer Medikamentenspiegel im Tumorgebiet erreicht und die bekannt hohe Chemotherapieresistenz des malignen Melanoms und der Weichteilsarkome, welche die Hauptindikationsgebiete darstellen, überwunden werden.

In Abhängigkeit von den Perfusionsmodalitäten (Zytostatikum, Dosierung, Perfusatemperatur, Perfusionsdauer) kann für Patienten mit malignem Melanom im Stadium III die Per-

fusion eine Rate kompletter Remissionen zwischen 40 und 75 % und eine 10-Jahresüberlebensrate zwischen 40 und 50 % erreicht werden. Im Patientengut der Autoren liegt die Vollremissionsrate bei 70 %. Bei Patienten mit Weichteilsarkomen im Stadium III erfolgt die Anwendung überwiegend neoadjuvant mit dem Ziel eines down Staging primär nicht radikal resektabler Tumore. Es werden für diese Tumore Ansprechraten bis zu 90 % beschrieben. Als gesicherter Therapiestandard hat die Methode sowohl mit kurativer als auch mit palliativer Zielstellung ihren Platz beim malignen Extremitätenmelanom mit in transit Metastasen beziehungsweise Satelitosis. Dagegen gilt der adjuvante Einsatz beim high risk Melanom der Extremitäten und die Nutzung zum down Staging von Sarkomen nicht als Standardverfahren und sollte deshalb nur im Rahmen von Studien erfolgen.

Die Autoren möchten mit den folgenden Ausführungen die mittlerweile als Routineverfahren anzusehende Methode mit ihren Indikationen und Komplikationsmöglichkeiten vorstellen. Dabei werden eigene Ergebnisse berücksichtigt.

Einführung

Die isolierte hypertherme zytostatische Perfusion ist ein effizientes und etabliertes Verfahren zur Behandlung maligner Extremitätentumore (12, 13). Das maligne Melanom der Gliedmaßen war die erste systematisch mit dieser Methode

therapierte Tumorentität und stellt auch heute noch das Hauptindikationsgebiet dar. Daneben hat die Perfusion einen festen Platz im multimodalen Behandlungskonzept von Extremitätensarkomen (22). In ganz speziellen Indikationen kann eine Anwendung auch bei

Plattenepithelkarzinomen der Extremitäten sinnvoll sein (5, 26). Der entscheidende Vorteil des Verfahrens liegt in der Möglichkeit, durch eine vollständige funktionelle Trennung von Extremitäten- und Körperkreislauf extrem hohe Zytostatikakonzentrationen in der Glied-

maße anwenden zu können, ohne wesentliche systemische Nebenwirkungen in Kauf nehmen zu müssen. Hierzu wird die Extremität mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine perfundiert. Durch die Schaffung von zwei getrennten Kreisläufen kann der erhebliche Unterschied in der Zytostatikaempfindlichkeit zwischen parenchymatösen Organen, die nicht perfundiert werden und den mesenchymalen Geweben beziehungsweise der Haut der Extremität ausgenutzt werden (Abbildung 1).

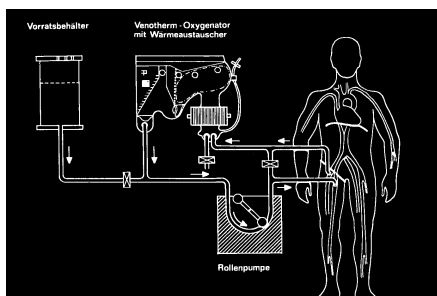


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Perfusionskreislaufes am Bein

Die ersten regionalen Zytostatikaperfusionen gehen auf die 1950 publizierten Arbeiten von Klopp (16) zurück. Es handelte sich hierbei zunächst um regionale Perfusionen durch eine Applikation in ausgewählte arterielle Gefäße. Eine Kreislaufftrennung war nicht möglich, so daß der Abstrom der Zytostatika vollständig in den Systemkreislauf erfolgte. Dies limitierte ganz wesentlich die applizierbare Dosis. Nach intensiven experimentellen Vorarbeiten war es durch die Nutzung einer Herz-Lungen-Maschine 1957 erstmals möglich, eine zytostatische Extremitätenperfusion mit funktioneller Kreislaufftrennung, das heißt nach den heute noch geltenden Prinzipien, durchzuführen (3). Das Bein des damals 76jährigen ersten Perfusionspatienten mit etwa 80 In-transit-Metastasen eines malignen Melanoms wurde allerdings normotherm perfundiert. Die 1969 eingeführte (24) und heute fast ausschließlich verwandte Kombination von Chemotherapie und

Hyperthermie führte zu einer deutlichen Erhöhung der therapeutischen Effekte (21, 24). Der Effektivitätsanstieg, bei durch zunehmende Erfahrung immer geringer werdenden Komplikationsraten, führte zu einer Erweiterung der Indikation vom Melanom auf andere maligne Extremitätentumore. Neue Ansätze zur Steigerung der Effektivität der Perfusion ergeben sich aus Studien, in denen synergistische Effekte von TNF α , Interferon γ und Melphalan genutzt wurden (20). Der relativ hohe technische Aufwand (Anwendung der Herz-Lungen-Maschine), der Umgang mit extrem hohen Zytostatikadosierungen und die Notwendigkeit eines erfahrenen Teams aus Perfusionisten, Anästhesisten und Chirurgen binden die Methode an spezialisierte Einrichtungen, zu denen das Chirurgische Zentrum der Universität Leipzig gehört.

Indikationen

Für das maligne Melanom ergeben sich im wesentlichen zwei Anwendungsmöglichkeiten in Form der therapeutischen und der prophylaktischen Perfusion. Beide Varianten unterscheiden sich methodisch nicht. Eine Besonderheit des malignen Melanoms ist die statistisch an die Invasionstiefe des Primärtumors gekoppelte (27), aber individuell nicht vorhersehbare Neigung zur Ausbildung intrakutaner Absiedlungen, den sogenannten In-transit-Metastasen. Diese hat einen bedeutenden Einfluß auf die Prognose und ist bei stärkerer Ausprägung konventionell chirurgisch nicht beherrschbar (12). Das Wirkungsprofil der Perfusion trägt dieser tumorbiologischen Besonderheit sehr gut Rechnung, weshalb die Melanomtherapie auch das Hauptanwendungsgebiet darstellt. Die therapeutische Perfusion ist die Methode der Wahl zur Behandlung einer manifesten In-transit-Metastasierung (Stadium II und III nach Anderson mit Begrenzung auf die Extremität) oder palliativ (Stadium IV nach Anderson)

durchgeführt werden. Im Stadium II und III nach Anderson wird durch die Perfusion eine deutliche Erhöhung der 5-Jahresüberlebensrate erzielt (9, 29). Liegt eine Erkrankung im Stadium IV mit gleichzeitiger In-transit-Metastasierung vor, bei der zu Lebzeiten mit Tumorkomplikationen an der Extremität (Funktionseinschränkungen des Beines, Blutung, Nekrosen mit Superinfektion) zu rechnen ist, kann ohne den Anspruch der Überlebenszeitverlängerung zur Verhinderung einer Amputation palliativ perfundiert werden.

Unter einer prophylaktischen Extremitätenperfusion wird eine Anwendung zur Verhinderung der klinisch manifesten In-transit-Metastasierung bei Patienten im Stadium I nach Anderson, also ein adjuvanter Einsatz verstanden. Der Ansatz basiert auf der Erkenntnis, daß mit zunehmender Primärtumordicke das Risiko intrakutaner Absiedlungen stark ansteigt (27). Nach wie vor wird die Indikationsstellung zur prophylaktischen Perfusion kontrovers diskutiert. Lange Zeit lagen lediglich retrospektiv analysierte Daten vor, die zwar eindeutig positive Effekte belegten (12, 23), jedoch keinen hinreichenden Beweis darstellen. Dieser kann nur durch prospektiv randomisierte Studien erbracht werden. Analog den retrospektiven Untersuchungen zeigte sich in der ersten publizierten prospektiv randomisierten Analyse ein deutlicher Überlebensvorteil (6). Dem von vielen Gruppen realisierten adjuvanter Einsatz der Perfusion wird hierdurch ein weiteres Argument hinzugefügt. Mit zunehmender methodischer Sicherheit wurde die ursprüngliche Indikation der Perfusion um die extremitätenhaltende Therapie von Gliedmaßen-sarkomen erweitert. Im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte hat sie inzwischen einen festen Platz in der Behandlung primär chirurgisch nicht ausreichend radikal resezierbarer Tumore. Die Anwendung der Perfusion kann einerseits im Sinne einer neoadjuvanter Therapie zum „down-staging“ primär

nicht extremitätenerhaltend resezierbarer Befunde (vor allem in Gelenknähe) und andererseits als adjuvante Therapie nicht ausreichend radikal resezierter Tumore, deren Nachresektion mit hohen funktionellen Einbußen verbunden wäre, erfolgen (13, 14, 19, 22). Sinnvoll ist das Konzept besonders zur präoperativen Tumorverkleinerung sowie zur Beseitigung von skip-Metastasen bei Rezidiven von high grade Tumoren.

Patientenvorbereitung

Nach der Indikationsstellung zur Perfusion und einer umfassenden Aufklärung des Patienten wird als Narkosevorbereitung neben den Routineuntersuchungen (Labor, Röntgen der Lunge, EKG) eine Ergooxitensimetriemessung durchgeführt. Die klinische Beurteilung des venösen Abflusses, eine Palpation der Pulse sowie die dopplersonografische Befundung der arteriellen und venösen Strömungsverhältnisse sind für die überwiegende Zahl der Patienten im Rahmen der präoperativen Gefäßdiagnostik ausreichend. Invasive Untersuchungen des Gefäßsystems (Phlebographie, Arteriographie) erfolgen präoperativ nur, wenn nichtinvasive Untersuchungsverfahren Unregelmäßigkeiten oder Auffälligkeiten ergeben haben. Tiefe Thrombosen sowie periphere arterielle Verschlusskrankheiten ab dem Stadium II sind Kontraindikationen für die Extremitätenperfusion.

Perfusionstechnik

Operationstechnik

In ausreichend tiefer Intubationsnarkose wird nach sterilem Abwaschen der Extremität diese frei beweglich in Wärmeschutzfolie und Watte eingehüllt (Minimierung des Wärmeverlustes während der Hyperthermie).

Beinperfusion

Als Zugang dient eine pararektale Hautinzision, die über der Lacuna vasorum das Leistenband kreuzt und bis auf den Oberschenkel reicht. Anschließend wird

extraperitoneal bis auf das Promontorium vorgegangen. Hierbei erfolgt gleichzeitig die Darstellung der Iliacalgefäße und des Ureters, der peinlichst geschont wird. Nach Durchtrennung des Leistenbandes führen wir eine iliacale und inguinale Lymphadenektomie durch (Abbildung 2a).

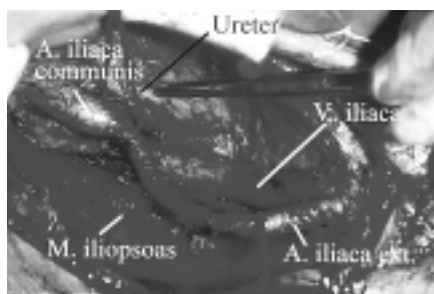


Abbildung 2a: Operationssitus einer Extremitätenperfusion des rechten Beines nach erfolgter iliacaler Lymphadenektomie und dem Anschlingen der Gefäße

Die anschließende Schnellschnittuntersuchung des Lymphknotenpaketes erlaubt eine nochmalige Einschätzung des Erkrankungsausmaßes und damit der Indikationsstellung. Liegt ein Lymphknotenbefall vor, wird bei einer adjuvanten Perfusionsindikation der Eingriff wegen der ohnehin notwendigen systemischen Therapie und der Tatsache, daß der Lokalbefund nun kaum noch prognostisch limitierend sein dürfte, als Lymphadenektomie beendet und nicht perfundiert. Bei therapeutischen Perfusionen ist keine Schnellschnittuntersuchung erforderlich. Nach der Lymphadenektomie erfolgt mit der vollständigen Freilegung der Becken- und Leistengefäße eine Unterbindung arterieller und venöser Nebenäste. Im Anschluß an eine systemische Heparinisierung klemmt man die Iliacalgefäße und die Arteria profunda femoris proximal ab. Danach werden die Arteria und Vena iliaca externa kurz oberhalb des Leistenbandes über eine Arterio- beziehungsweise Venotomie mit lumenschlüssigen Perfusionskanülen kanüliert. Die Kanülenspitzen schiebt man bis in die Femoralgefäße

vor und fixiert sie mit Torniquets. Anschließend werden die Kanülen mit dem Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine konnektiert (Abbildung 2b).

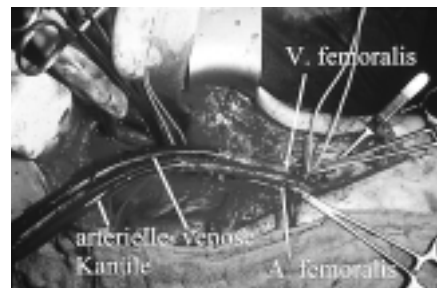


Abbildung 2b: Operationssitus einer Extremitätenperfusion des rechten Beines nach einer Kanülierung von Arteria und Vena iliaca externa

Armperfusion

Nach einer Hautinzision vom vorderen Rand des Musculus pectoralis major über den Sulcus bicipitalis auf den Unterarm reichend wird in die Axilla vorgegangen und diese lymphadenektomiert. Analog dem Algorithmus an der unteren Extremität erfolgt bei einem adjuvanten Ansatz eine histologische Schnellschnittuntersuchung. Kann der Eingriff fortgeführt werden, muß eine zirkuläre Freilegung der Arteria und Vena axillaris und eine Anschlingung des Plexus brachialis erfolgen. Nach einer systemischen Heparinisierung werden das thorakodorsale Gefäßbündel, die Arteria subscapularis und die Vena cephalica mit Klemmen passager verschlossen. Etwas distal des Abganges der Arteria thoracica lateralis klemmt man nun die Arteria und Vena axillaris ab. Etwas distal der Klemmen werden lumenschlüssige Perfusionskanülen eingebracht und an die Herz-Lungen-Maschine konnektiert.

Nach dem Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine folgt ein für die obere und untere Extremität etwa identisches Vorgehen, welches zunächst aus einem Probelauf der extrakorporalen Zirkulation besteht. Um noch vorhandene Haut und Muskelkollateralen zwischen der

Extremität und dem Rumpf und somit zwischen Maschinen und Körperkreislauf zu unterbinden, wird in Höhe des Leistenbandes beziehungsweise des Acromions mit Hilfe einer Esmarchbinde ein Torniquet gelegt. Bei stabilem Herz-Lungen-Maschinen-Kreislauf kann nun die Extremität auf die gewünschte Hyperthermietemperatur aufgeheizt werden. Wir verwenden wie die meisten anderen Autoren eine sogenannte mittlere Hyperthermie mit einer Temperatur von 40,5 °C. Ist die gewünschte Temperatur erreicht, liegt der systemische Druck mindestens 15 mmHg über dem Perfusionsdruck der Maschine und kann eine ausreichende Perfusionsrate stabil aufrecht erhalten werden, erfolgt die Zugabe des Zytostatikums zum Perfusat. Nach vollständiger Applikation des Zytostatikums wird für mindestens 60 min perfundiert. Im Anschluß an die hypertherme zytostatische Perfusion der Extremität wird diese in einem offenen Kreislauf für etwa 10 min mit 2 l (Arm) beziehungsweise 4 l (Bein) gespült, um extrazelluläres Zytostatikum vor der Wiedervereinigung mit dem Systemkreislauf aus der Extremität zu entfernen. Anschließend erfolgt die Eröffnung des Torniquets, die Entfernung der Kanülen sowie die Naht der Arterio- und Venotomie. Danach ist es möglich, die proximalen Gefäßklemmen zu lösen und damit die Trennung zwischen Extremitäten- und Systemkreislauf aufzuheben, das heißt, wieder normale Durchblutungsverhältnisse herzustellen. Nach der Einlage von Wunddrains erfolgt zum Abschluß der Operation ein schichtweiser Wundverschluß. Zur Vermeidung postoperativer Thrombosen und thrombembolischer Komplikationen sollte nach dem Eingriff für zirka drei Monate eine systemische Antikoagulation vorgenommen werden.

Hyperthermie

Hyperthermie führt zu einer deutlich gesteigerten Wirksamkeit einer Reihe von Zytostatika. Dies trifft auch auf die iso-

lierte Extremitätenperfusion zu, deren Effektivität durch die Kombination mit der Hyperthermie gesteigert werden konnte (21, 24). Neben der kontrollierten Normothermie (37 - 38 °C) unterscheidet man die milde (38 - 40 °C), die mittlere (40 - 42 °C) und die starke Hyperthermie (über 42 °C). Bei Gewebetemperaturen über 43 °C besteht jedoch gerade durch die Kombination mit einer hohen Zytostatikadosierung ein erhebliches Toxizitätsrisiko. Auch auf Grund von Schwierigkeiten derartiger hohe Gewebetemperaturen im Rahmen der Extremitätenperfusion exakt zu steuern, werden diese heute praktisch kaum noch angewendet. Wir perfundieren wie die meisten Gruppen mit einer mittleren Temperatur und haben dadurch bei guter Nutzung des Hyperthermieeffektes eine zu vernachlässigende Risikoerhöhung.

Zytostatika

In der Behandlung des malignen Melanoms ist Melphalan das seit Einführung der Methode am weitesten verbreitete und wohl auch wirksamste klassische Zytostatikum. Sowohl als Einzeltherapeutikum als auch in Kombinationstherapien hat es sich als Medikament mit den besten Langzeiteffekten erwiesen (2, 6, 12). Allgemein sind Dosierungen zwischen 0,6 und 1,0 mg/kg Körpergewicht am Arm und 0,8 bis 1,5 mg/kg Körpergewicht am Bein indiziert (12). Die Applikation in das Perfusat kann während des Maschinenkreislaufes als Bolusgabe, kontinuierlich oder fraktioniert erfolgen. Wir bevorzugen nach Erreichen der Perfusionstemperatur eine kontinuierliche Zugabe von Melphalan als Monotherapeuticum über etwa 15 min und verwenden Dosierungen von 1,0 mg/kg (Arm) und 1,5 mg/kg Körpergewicht (Bein). Neben Melphalan spielen vor allem in Kombinationstherapien (die sich allerdings nicht allgemein durchgesetzt haben) noch andere Substanzen wie Vincristin, Cisplatin, Etoposid oder Dacarbazin eine gewisse Rolle.

Für die Behandlung von Sarkomen gibt es bezüglich der Wirksamkeit einzelner Substanzen im Rahmen der Perfusion bis dato keine einheitliche Meinung. Neben dem auch hier sehr wirksamen Melphalan (gleiche Dosierung wie für das maligne Melanom) spielen vor allem Adriamycin und Cisplatin eine wichtige Rolle. Temperaturen über 41 °C führen jedoch bei Cisplatin zu einer deutlichen Erhöhung der Rate irreversibler neurologischer Schäden, so daß das Medikament nur für den Einsatz im Rahmen der milden Hyperthermie empfohlen werden kann. Wir verwenden Adriamycin in einer Dosierung von 0,3 mg/kg (Arm) beziehungsweise 0,5 mg/kg Körpergewicht (Bein).

In dem Bestreben, die Ergebnisse weiter zu verbessern, wurden und werden neben den klassischen Chemotherapeutika neue Substanzen wie Interleukin 2 und Tumor-Nekrose-Faktor α in klinischen Studien getestet (4, 28). Aus den Ergebnissen derartiger Untersuchungen darf für die Zukunft mit einer Veränderung des Spektrums der für die Perfusion eingesetzten Substanzen sowie mit neuen Therapieempfehlungen gerechnet werden.

Komplikationen

Mit einer Frequenz von etwa 10 % stellt das persistierende Lymphödem der behandelten Extremität die häufigste Komplikation nach Perfusion dar (12, 22, 30). Ursache ist hier weniger die Perfusion selbst, sondern eher die regionale Lymphknotendissektion mit oder ohne Störungen der Wundheilung. Meist ist das Ödem mäßig ausgeprägt und führt nicht zu funktionellen Einschränkungen. Die Rate an Wundheilungsstörungen liegt nach Perfusion der unteren Extremität bei zirka 20 %. Sie ist auf die Kombination aus Zytostatikawirkung, Lymphfluß, Druckschäden durch die Anlage des Torniquets und die Nähe zu einer hygienischen Problemzone zurückzuführen. An der oberen Extremität ist die Rate deutlich kleiner. Mit weit gerin-

gerer Häufigkeit werden daneben Nervenschädigungen sowie die Ausbildung eines Erythems beobachtet, die fast immer passager sind.

Mit zunehmender Verbesserung der chirurgischen und anästhesiologischen Technik ist nach etwa 40jähriger Erfahrung mit der Methode die Zahl schwerer Komplikationen (Amputation; letaler Verlauf durch Embolie, Sepsis, Blutung) auf ein Minimum reduziert worden. Im Schrifttum wird eine Rate zwischen 1 und 2 % angegeben (12). Meist handelt es sich bei den Betroffenen um Patienten mit prädisponierenden Risikofaktoren (Immunsuppression, Arteriosklerose, schwere Adipositas, Herzrhythmusstörungen). Neben den sehr wenigen fatal endenden Komplikationen können mit einer ebenfalls geringen Frequenz von unter 2 % revisionsbedürftige Nachblutungen und Gefäßstenosen sowie fasziotomiebedürftige Kompartmentsyndrome entstehen. Für die Reduktion der Komplikationsrate ist eine kompetente interdisziplinäre postoperative Nachsorge wichtigste Voraussetzung.

Behandlungsergebnisse

Melanom

Im Schrifttum der letzten zehn Jahre werden für therapeutische Perfusionen komplette Remissionsraten zwischen 40 und 75 % (2, 12, 13, 25) angegeben (Tabelle 1).

Diese Spannweite ist Ausdruck der Komplexität des Verfahrens, dessen Details nicht standardisiert sind. Jedes

Zentrum hat den detaillierten Ablauf betreffend praktisch seine eigene Methode. Nicht zuletzt deshalb ist die Aussagefähigkeit multizentrischer Studien, deren Durchführung zur Klärung einer Reihe offener Fragen dringend erforderlich wäre, von vornherein begrenzt. Darüber hinaus stellen die Patienten mit malignem Melanom auch innerhalb eines Stadiums keineswegs ein homogenes Krankengut dar, da sowohl die lokalen Befallsmuster als auch die Kombination einzelner befallener Organe und Strukturen eine hohe Variabilität zulassen. Trotzdem besteht heute allgemein kein Zweifel mehr daran, daß die therapeutische Extremitätenperfusion neben mit keiner anderen Methode erreichbaren kompletten Remissionen (Abbildung 3a, b) auch zu deutlichen Verbesserungen der Überlebensraten führt (Tabelle 1). So konnten auch in Deutschland durch die Extremitätenperfusion die 10-Jahresüberlebensraten von Patienten mit einem entsprechend lokalisierten Tumor um den Faktor 3 bis 4 gesteigert werden (12, 30). Weitere Verbesserungen der Ansprechraten lassen sich, wie in Studien gezeigt werden konnte, durch die Anwendung von Tumornekrosefaktor α erzielen (1, 28).

Für die Effekte der Perfusion in Stadium I, das heißt, als adjuvante Therapie zur Verhinderung von Rezidiven beziehungsweise In-transit-Metastasen sind die Ergebnisse weniger deutlich. Bisherige Berichte über Prognoseverbesserungen basierten meist auf einem Vergleich mit historischen Kontroll-

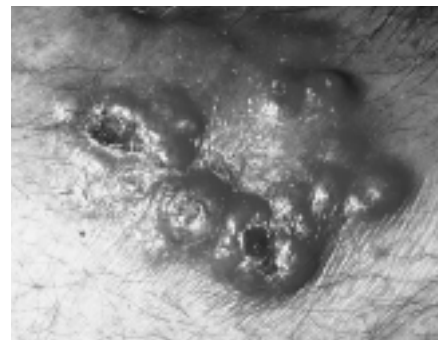


Abbildung 3a: Satellitenknoten eines malignen Melanoms vor Perfusion

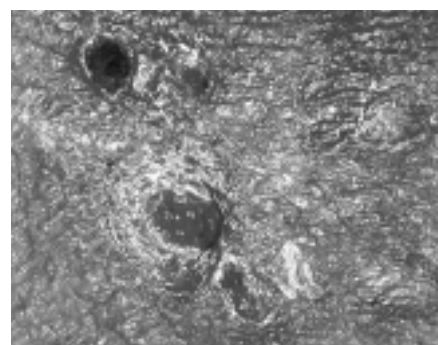


Abbildung 3b: Satellitenknoten eines malignen Melanoms 4 Wochen nach Perfusion mit Melphalan

gruppen. Trotz der überwiegend positiven Berichte über Effekte der adjuvanten Perfusion wurde und wird ihre Anwendung immer wieder kontrovers diskutiert. Grund dafür ist einerseits das Fehlen prospektiv randomisierter Studien und andererseits das Vorliegen einiger Arbeiten, die keine Effekte fanden (8). Wie wir sehen die meisten Zentren für high risk Tumore auch im Stadium I eine Indikation zur Perfusion und führen diese durch. Nachdem das Design der ersten prospektiven Studie und die Ergebnisse der Vergleichsgruppe dieser Untersuchung stark kritisiert wurden (10) und hierdurch mit den erzielten Ergebnissen praktisch nur begrenzt argumentiert werden konnte, liegen jetzt weitere kontrollierte prospektiv randomisierte Analysen vor. Es stellen sich hier eindeutige Vorteile für Patienten

Tabelle 1: Ansprechraten der hyperthermen Extremitätenperfusion mit Melphalan bei Patienten mit malignem Melanom im Stadium III (kR = komplette Remission, J = Jahre; * alle perfundierten Stadien für 5 Jahre)

Autor	kR-Rate in %	Überlebensrate in %	
		Perfusion	Kontrolle
Bryant 1995	40	43 (10 J)	25 (Stadium I)
Hohenberger 1994	49	48 (10 J)	11 (historisch)
Kettelhack 1990	60	40*	keine Angabe
Thompson 1997	75	48 (10 J)	keine Angabe
Würl 1995	70	52*	18 (historisch)

mit prophylaktischer Perfusion nach der Entfernung großer Primärtumore (Breslow über 1,5) heraus. Die Autoren fanden eine Erhöhung des krankheitsfreien 5-Jahres-Überlebens von 33 % auf 85 % und der 5-Jahresüberlebensrate von 55 % auf 85 % (6).

Sarkom

Die bisher publizierten Ergebnisse belegen klar die prinzipielle Wirksamkeit der isolierten hyperthermen zytostatischen Extremitätenperfusion in der Therapie höher maligner Weichteilsarkome. So wurde nach sporadischen Einzelfällen Ende der 80er Jahre erstmals der systematische Einsatz der Methode bei fortgeschrittenen Weichteilsarkomen publiziert. Durch den Einsatz der Perfusion konnten primär nur durch Amputation radikal resezierbare Tumore extremitätenerhaltend operiert werden, ohne daß es zu einer Erhöhung der Rezidivrate kam (11, 17, 19). In allen vorliegenden Arbeiten wurde mindestens über einen positiven lokalen Effekt berichtet. Einige Autoren erreichten auch Steigerungen der 5-Jahresüberlebensrate (7, 18). Mehrheitlich stammen die vorliegenden Daten aus relativ kleinen Studienpopulationen, die kaum miteinander vergleichbar sind. Ein wesentlicher Grund ergibt sich aus Unterschieden in der Einschätzung der Operabilität, des Operationserfolges beziehungsweise der Radikalität, sowie aus uneinheitlichen Therapien vor und nach der Perfusion. Daten aus prospektiv randomisierten Multizenterstudien sind bisher nicht publiziert.

Eigenes Krankengut

Die Autoren haben die Extremitätenperfusion bisher bei fast 200 Patienten angewendet (davon 25 Arm- und 171 Beinperfusionen). Von 171 Beinperfusionen fanden 62 mit Methotrexat und 129 mit Melphalan statt. Bei den Patienten mit einer Melphalanperfusion der unteren Extremität lag 42 mal ein Stadium I, 8 mal ein Stadium II, 14 mal

ein Stadium III A, 21 mal ein Stadium III B, 33 mal ein Stadium III AB und 11 mal ein Stadium IV vor (M. D. Anderson). Das Patientenalter lag zwischen 29 und 73 Jahren (Durchschnitt gesamt 53,7 Jahre; Stadium I 49,4; Stadium IV 59,1). Über 79 Patienten mit malignem Melanom der unteren Extremität, die mit Melphalan perfundiert wurden und bei denen über fünf Jahre eine Nachbeobachtung gesichert werden konnte, soll hier berichtet werden. Für die anderen Patienten konnten wegen des relativ großen Einzugsgebietes für dieses Verfahren keine ausreichend sicheren Nachbeobachtungsdaten erhoben werden.

Es handelte sich um 58 weibliche und 21 männliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 53,7 (29 - 80) Jahren. Die Patienten verteilten sich wie folgt auf die M. D. Anderson Stadien:

I (Clark IV/V)	n = 28
II	n = 3
IIIA	n = 9
IIIB	n = 13
IIIAB	n = 18
IV	n = 8

Im Stadium IV erfolgte die Perfusion bei ausgeprägtem Tumorbefall als Palliativmaßnahme im Sinne eines Erhaltes der amputationsbedrohten Extremität. Alle Patienten wurden 60 min bei einer Perfusatemperatur von 39 - 40,5 °C mit Melphalan in einer Dosierung von 1,5 mg/kg Körpergewicht und mit einer minimalen Flußrate von 200 ml/min perfundiert.

Tabelle 2: Ergebnisse der Melphalanperfusion bei 79 Melanompatienten unseres Krankengutes

Stadium nach M. D. Anderson	n	Vollremission n (%) (lokal)	Rezidivrate n (%)	5-Jahresüberleben n (%)
I (Clark IV/V)	n = 28	-	0	24 (85,7)
II	n = 3	-	0	3 (100)
IIIA/B/AB	n = 40	19 von 27* (70,4)	11 (27,5) +	21 (52,5)

* die zugewiesenen Patienten waren lokal in unterschiedlichem Ausmaß voroperiert, es erfolgte deshalb nur bei makroskopischem Tumornachweis eine Bewertung

+ alle 8 Patienten mit makroskopischem Tumornachweis und einer Teilremission erhielten postperfusionell eine vollständige Tumorentfernung

Für Patienten nach Perfusion eines Tumors im Stadium I betrug die 5-Jahresüberlebensrate 85,7 % (n = 24) (siehe Tabelle 2). Rezidive wurden bei diesen Patienten in keinem Fall beobachtet. Im Stadium II ist die Patientenzahl relativ klein, so daß die erhobenen Daten nur eingeschränkt aussagekräftig sind. Im fortgeschrittenen Tumorstadium III konnte mit Hilfe der Perfusion die Rezidivrate unter 30 % (27,5 %, n = 11) gesenkt und eine 5-Jahresüberlebensrate von 52,5 % (n = 21) erzielt werden. Alle Patienten im Stadium IV profitierten von der Perfusion. Bei keinem dieser Patienten mußte bei lokal extrem fortgeschrittenen Tumoren während der verbliebenen Überlebenszeit eine Amputation vorgenommen werden.

Postoperativ sahen wir 31 (39,2 %) mal ein Erythem verbunden mit einem Ödem von weniger als 3 Wochen Dauer. Zwei (2,5 %) Patienten entwickelten ein persistierendes Ödem. Es kam 15 mal (19,0 %) zu einer sekundären Wundheilung und 2 mal (2,5 %) zu partiellen, passageren motorischen Ausfällen im Bereich der perfundierten Extremität (vollständige Rückbildung innerhalb von 10 Wochen). Bei 4 Patienten (5,1 %) mußte wegen einer Nachblutung reoperiert werden. Die Komplikationsrate über alle Patienten betrug 41,8 % (n = 33). Insgesamt ordnen sich sowohl unsere Behandlungsergebnisse als auch unsere Komplikationsraten in den Bereich der aus dem Schrifttum bekannten und weiter vorn zitierten Daten ein.

Standortbestimmung

Die regionale zytostatische hypertherme Extremitätenperfusion ist eine effektive Methode, um die bekannt hohe Chemotherapieresistenz des malignen Melanoms und der Weichteilsarkome bei einer Tumorlokalisation an den Extremitäten durch eine Erhöhung der Medikamentenspiegel am Tumor in Kombination mit Hyperthermie zu überwinden. Nicht nur der hohe apparativ-technische Aufwand, sondern auch die Notwendigkeit ausreichender Erfahrung mit dem

relativ komplexen operativen Management binden die Methode an Zentren. Hieraus und aus der Häufigkeit der Indikation ergibt sich wohl die geringe Popularität und die Gefahr einer Fehleinschätzung der Methode, so daß nicht allen in Frage kommenden Patienten die entsprechenden therapeutischen Angebote gemacht werden. Daraus ergibt sich die Aufgabe, dieses nach fast 40jähriger Erfahrung als etabliert anzusehende Behandlungsverfahren stärker in das allgemeine Blickfeld zu rücken.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
Dr. med. Peter Würl
Chirurgische Klinik und Poliklinik I
der Universität Leipzig
Liebigstraße 20a
04103 Leipzig

Artikel eingegangen: 9. 2. 1999
Artikel nach Revision angenommen:
11. 6. 1999