

**Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Helios Kliniken Krefeld  
Klinikdirektor: Professor Dr. med. M. Friedrich**

**Thema der Dissertation:**

**Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen  
Chemotherapie beim rezidierten Ovarialkarzinom**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin**

**vorgelegt von**

**Leyla Akpolat-Basci**

**aus Erzincan / Türkei**

**2013**

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Friedrich
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Martin Hoffmann

**Tag der mündlichen Prüfung: 29.9.2014**  
**zum Druck genehmigt. Lübeck, den 29.9.2014**  
**-Promotionskommission der Sektion Medizin-**

## **Inhaltsverzeichnis**

Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	10
1    Einleitung .....	11
1.1    Das Ovarialkarzinom .....	11
1.1.1    Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms .....	12
1.1.2    Risikofaktoren .....	16
1.1.3    Prognosefaktoren und Prognose .....	17
1.1.3.1    Tumorstadium .....	18
1.1.3.2    Postoperativer Tumorrest .....	19
1.1.4    Tumorausbreitung .....	21
1.1.5    Symptome .....	22
1.1.6    Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms .....	23
1.1.6.1    Operation .....	23
1.1.6.2    Chemotherapie .....	24
1.1.7    Datenlage .....	25
1.2    Rezidiv des Ovarialkarzinoms .....	26
1.2.1    Rezidivtherapie .....	27
1.2.1.1    Operative Therapie beim Rezidiv .....	28
1.2.1.2    Systemische Therapie des Rezidivs .....	32
1.3    Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie .....	34
1.3.1    Datenlage zur intraperitonealen Chemotherapie .....	36
1.3.2    Intraperitoneale Chemotherapie beim Rezidiv .....	39
1.3.3    Risiken und Nebenwirkungen einer intraperitonealen Chemotherapie .....	40
1.3.4    Medikamentenspezifische Nebenwirkungen .....	41
2    Fragestellung .....	43
3    Material und Methoden .....	44
4    Ergebnisse .....	47
4.1    Charakterisierung des Patientinnenkollektivs .....	47
4.2    Alter .....	49
4.3    Menopausenstatus .....	49
4.4    Parität .....	49
4.5    Hormontherapie .....	49
4.6    Familiäre Belastung .....	49

4.7	Erstsymptome .....	50
4.8	Histologie .....	50
4.9	Grading .....	50
4.10	Verteilung der FIGO-Stadien .....	50
4.10.1	Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium .....	51
4.11	Primäroperation und Tumorrest (ohne Komplettierungsoperation) .....	52
4.11.1	Tumorrest bei der Primärtherapie im Bezug auf FIGO-Stadium .....	53
4.12	Primäroperation und Novantroninstillation .....	54
4.13	Postoperative Chemotherapie .....	57
4.14	Rezidiv .....	58
4.14.1	Rezidive in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium .....	60
4.14.1.1	Rezidive im FIGO-Stadium I .....	60
4.14.1.2	Rezidive im FIGO-Stadium II .....	60
4.14.1.3	Rezidive im FIGO-Stadium III .....	60
4.14.1.4	Rezidiv im FIGO-Stadium IV .....	62
4.14.2	Rezidive in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest bei Primäroperation .....	62
4.14.3	Platinrefraktäre und platinsensible Rezidive .....	63
4.14.3.1	Platinrefraktäre Rezidive (<6 Monate) .....	64
4.14.3.2	Rezidive zwischen 6 und 12 Monaten .....	65
4.14.3.3	Platinsensible Rezidive >12 Monaten .....	65
4.15	Rezidivchirurgie mit intraoperativer intraperitonealer Novantroninstillation .....	67
4.15.1	Überleben in Abhängigkeit vom postoperativem Resttumor bei der Rezidivchirurgie .....	68
4.15.1.1	R0- Resektion mit i.p. Therapie beim 1. Rezidiv .....	68
4.15.1.2	R1- Resektion mit i.p. Novantrongabe beim 1. Rezidiv .....	69
4.15.1.3	R2- Resektion mit i.p. Novantrongabe beim 1. Rezidiv .....	70
4.15.2	Rezidivchirurgie beim 2. Rezidiv .....	71
4.15.3	3. Rezidiv .....	71
4.16	Einfluss der intraoperativ intraperitonealen Novantrongabe auf das Überleben .....	72
4.17	Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren .....	74
4.18	Dauer des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren .....	76
4.19	Medianes und mittleres rezidivfreies Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von der Häufigkeit durchgemachter Rezidive (0 - 3 Rezidive) .....	77
4.20	Postoperatives Überleben .....	78

4.21	Dauer des postoperativen Überlebens (Jahre) in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren.....	80
4.22	Einfluss von FIGO, Resektionsstatus, CTX bei Primär-OP und Novantrongabe bei Primär-OP auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs .....	81
4.23	Vergleich der Einflussfaktoren FIGO, CTX, Resektionsstatus und Novantrongabe (jeweils bei 1. Primär-OP) in bezug auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs (Monate).....	82
4.24	Nebenwirkungen der i.p. Therapie durch Novantron .....	83
5	Diskussion .....	85
5.1	Alter .....	86
5.2	Menopausenstatus.....	86
5.3	Parität.....	86
5.4	Hormonersatztherapie.....	86
5.5	Familienanamnese und Zweitkarzinome .....	87
5.6	Histologie .....	87
5.7	FIGO-Stadium .....	87
5.8	Postoperativer Tumorrest bei Primäroperation.....	88
5.8.1	Einfluss des intraperitonealen Novantrons bei Primäroperation .....	89
5.9	Postoperative Chemotherapie .....	90
5.10	Rezidive .....	91
5.10.1	Platinresistente Rezidive.....	91
5.10.2	Platinsensible Rezidive nach 6 Monaten .....	92
5.11	Rezidivchirurgie mit intraoperativer intraperitonealer Novantroninstillation.....	93
5.12	Nebenwirkungen.....	94
6	Zusammenfassung .....	95
7	Literatur .....	99
8	Danksagung .....	109
9	Erklärung über Selbständigkeit .....	110
10	Lebenslauf .....	111

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histogenese der Ovarialtumoren (nach Robins 1989) Feige.....	11
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 .....	12
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten .....	14
Abbildung 4: Krebs in Deutschland   Eierstöcke.....	15
Abbildung 5: Die Bedeutung der Operation (Faktor Tumorrest) als Prognosefaktor beim primären Ovarialkarzinom, du Bois A, 2009.....	20
Abbildung 6: Operative und systemische Therapie des Ovarialkarzinoms.....	23
Abbildung 7: Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom AGO/DESKTOP OVAR 1 Studie	28
Abbildung 8: Übersicht zu Therapieoptionen beim Ovarialkarzinomrezidiv. ....	33
Abbildung 9: The Oncologist 2008 Toxicity in the Gynecologic Oncology Group (GOG) 172 study. (A): Hematological toxicities. (B): Nonhematological toxicities .....	41
Abbildung 10: Altersverteilung bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms .....	49
Abbildung 11: Verteilung der Histologie .....	50
Abbildung 12: Kumulierte Überlebensrate bzw. Überlebenszeit nach 1. Operation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium .....	52
Abbildung 13: Verteilung des postoperativen Resttumors bei der Primäroperation.....	52
Abbildung 14: Kumulierte Überlebensrate bzw. Überlebenszeit nach 1. Operation in Abhängigkeit vom Resektionsstatus bei 1. Operation (Ohne Komplettierungs/Intervall-OP).....	53
Abbildung 15: Darstellung des Tumorrestes in Abhängigkeit zum FIGO-Stadium .....	53
Abbildung 16: Verteilung des Tumorrestes im FIGO-Stadium III .....	54
Abbildung 17: Resttumor in Abhängigkeit von FIGO-Stadium nach Komplettierungsoperation bei der Primärtherapie .....	54
Abbildung 18: FIGO-Stadium und Resttumor bei Primär-OP mit Novantron.....	55
Abbildung 19: Kumulierte Überlebensrate bzw. Überlebenszeit nach 1. Operation in Abhängigkeit von Novantrongeabe bei 1. Operation.....	55
Abbildung 20: DFS in Abhängigkeit vom Tumorrest. FIGO-Stadium III mit i.p. Novantrongeabe .....	57
Abbildung 21: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der CTX-Applikation bei Primär-OP.....	58
Abbildung 22: Aufteilung in Rezidive, Progress und rezidivfreier Verlauf .....	58

Abbildung 23: Verteilung des 1. Rezidivs (in Monaten).....	59
Abbildung 24: Darstellung der Rezidive im FIGO-Stadium I. ....	60
Abbildung 25: Verteilung der Rezidive im FIGO-Stadium III. ....	61
Abbildung 26: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Novantrongeabe.....	73
Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben (in Monaten) in Abhängigkeit von der Anzahl der von den Patientinnen durchgemachten Rezidive.....	78
Abbildung 28: Postoperatives Überleben (in Jahren) in Abhängigkeit von der Anzahl der von den Patientinnen durchgemachten Rezidive.....	79
Abbildung 29: Nebenwirkungen des i.p. Novantrons .....	83

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschätzte Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010.....	13
Tabelle 2: Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2010 .....	13
Tabelle 3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland .....	14
Tabelle 4: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C56 <i>Datenbasis 2010</i> .....	14
Tabelle 5: TNM und FIGO-Klassifikation .....	18
Tabelle 6: Über 60% der Ovarialkarzinome befinden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium III oder IV – mit entsprechend geringem 5-Jahres-Überleben Frauenarzt 49 (2008) Nr. 2 .....	19
Tabelle 7: Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 5 1999 .....	21
Tabelle 8: Auch bei der Rezidivchirurgie ist der postoperative Tumorrest von erheblicher Bedeutung. Frauenarzt 49 (2008) Nr. 2.....	29
Tabelle 9: Praxis der gynäkologischen Onkologie.....	37
Tabelle 10: Randomisierte GOG Phase III Studien mit i.p. Chemotherapien.....	37
Tabelle 11: Körpermaß, Gewicht, BMI, Menarchen-/Menopausenalter im Gesamtkollektiv .....	47
Tabelle 12: Häufigkeit von Schwangerschaften, Parität, hormoneller Kontrazeptiva und familiärer Tumorbelastung im Gesamtkollektiv.....	47
Tabelle 13: Histologie, TNM, LK- und Venenbefall, FIGO, Grading und Resektionsweise.....	48
Tabelle 14: Tumormarker (präoperativ) .....	49
Tabelle 15: Verteilung der Tumorstadien.....	50
Tabelle 16: Gesamtüberleben und rezidivfreies Überleben (bis zum 1. Rezidiv) in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium .....	51
Tabelle 17: DFS in Abhängigkeit vom Resttumor und Novantroninstillation im .....	56
FIGO-Stadium III bei der Primäroperation. ....	56
Tabelle 18: Anzahl und Art durchgeführter adjuvanter Chemotherapien. ....	57
Tabelle 19: Rezidiv in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und postoperativem Tumorrest	59
Tabelle 20: Überleben in Abhängigkeit vom Resttumor bei der Primäroperation .....	62
(Ergebnis der Intervall bzw. Komplettierungsoperation mitgezählt) .....	62
Tabelle 21: Überleben abhängig vom Tumorrest und FIGO-Stadium.....	63
Tabelle 22: Platinresistente Frührezidive .....	64

Tabelle 23: Rezidive 6-12 Monate nach Ende der Primärtherapie.....	65
Tabelle 24: Rezidive >12 Monate nach Ende der Primärtherapie.....	66
Tabelle 25: Überleben in Abhängigkeit vom postop. Resttumor beim platinsensiblen Rezidiv>12 Mon. ....	66
Tabelle 26: Zusammenhang zwischen postoperativem Resttumor beim platinsensiblen Rezidiv >6 Monate und Überleben.....	67
Tabelle 27: Überleben bei platinsensiblen und platinresistenten Rezidiven.....	67
Tabelle 28: Tumorrest beim 1. Rezidiv mit Novantrongabe.....	68
Tabelle 29: Einfluss der i.p. Novantrongabe bei R0-Resektion in der Rezidivchirurgie ....	68
Tabelle 30: Intervall bis zum nächsten Ereignis bei R1-Resektion mit i.p. Novantrongabe.....	69
Tabelle 31: Intervall bis zum nächsten Ereignis bei R2-Resektion und Novantrongabe ....	70
Tabelle 32: 1. Rezidivchirurgie mit i.p. Novantrongabe. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Tumorrest.....	70
Tabelle 33: Zeitlicher Ablauf der 2. und 3. Rezidive .....	71
Tabelle 34: Häufigkeit der Novantrongabe .....	72
Tabelle 35: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen .....	75
Tabelle 36: Dauer des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren.....	77
Tabelle 37: Medianes und mittleres rezidivfreies Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von der Häufigkeit durchgemachter Rezidive (0-3 Rezidive) ..	77
Tabelle 38: Medianes und mittleres postoperatives Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von der Häufigkeit durchgemachter Rezidive (0-3 Rezidive) ..	78
Tabelle 39: Dauer des postoperativen Überlebens (Jahre) in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren.....	81
Tabelle 40: Modellzusammenfassung .....	81
Tabelle 41: Anova .....	81
Tabelle 42: Koeffizienten .....	82
Tabelle 43: Vergleich der Einflussfaktoren FIGO, CTX, Resektionsstatus und Novantrongabe (jeweils bei 1. Primär-OP) in Bezug auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs (Monate).....	82

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.=	Abbildung
AGO =	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie
AGO OVAR =	AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom
ASCO =	American Society of Clinical Oncology
AZ=	Allgemeinzustand
BRCA1 / 2 =	menschliche Gene, die zur Tumorsuppressorgenen gehören
Ca =	Carzinom
CTX =	Chemotherapie
DFS / PFS =	disease free survival / progression free survival
FEC =	Fluorouracil / Epirubicin / Cyclophosphamid
G =	Grading
GOG =	Gynecologic Oncology Group
GÜ =	Gesamtüberleben
i.p. =	intraperitoneal
i.v. =	intravenös
LK =	Lymphknoten
mittl. =	mittlere
Mon. / Mo. =	Monat/e
NC =	No Change
Nov =	Novantron
o.g. =	oben genannte
OS =	Overall Survival
Pat. =	Patientinnen
PC =	Paclitaxel / Carboplatin
PE =	Probeentnahme
QS =	Qualitätssicherung
R0 =	resttumorfrei
R1 =	Resttumor $\leq 20$ mm
R2 =	Resttumor $> 20$ mm
Tab. =	Tabelle
TC =	Docetaxel/Carboplatin
vs. =	versus
5-FU =	5 Fluorouracil

# 1 Einleitung

Das Ovarialkarzinom als der zweithäufigste Genitalkrebs der Frau (Abb.2) mit der höchsten Mortalitätsrate (Tab1) (1) stellt nach wie vor eine große Herausforderung in der operativen und medikamentösen Therapie der gynäkologischen Onkologie dar.

In Deutschland erkranken jährlich ca. 7790 Frauen am Ovarialkarzinom (Tab1) (2). Durch fehlende effektive Screeningmethoden und fehlende frühe Symptome werden ca. 70-75% der Karzinome erst in fortgeschrittenem Stadien diagnostiziert (3,4). Dieses führt zu einer schlechteren Prognose und zu hohen Rezidivraten. Durch Verbesserung der Operationsmöglichkeiten mit zusätzlich effektiveren Chemotherapien wird eine Verbesserung der Mortalität und der Morbidität angestrebt. Insbesondere in der Rezidivsituation liegt das Hauptziel neben der erneuten operativen und medikamentösen Therapiemöglichkeit in der Verbesserung der Lebensqualität, Reduktion von Symptomen und in der Verlängerung der Lebensdauer.

Die vorliegende Arbeit untersucht den Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Applikation von Novantron beim rezidivierten Ovarialkarzinom bezüglich der Effektivität und Verträglichkeit.

## 1.1 Das Ovarialkarzinom

Das Ovarialkarzinom ist eine bösartige Erkrankung der Eierstöcke. Ausgehend vom anatomischen Aufbau des Ovars werden zwischen den epithelialen Tumoren (65-70%), die sich vom Deckepithel des Ovars herleiten, den Stromatumoren (15-20%), aus dem Stroma der Zelle und den Keimzelltumoren (5-10%), aus der Keimzelle des Ovars unterschieden. Bei einer kleinen Gruppe handelt es sich um Metastasen anderer Herkunft (5%) (Abb.1) (5).

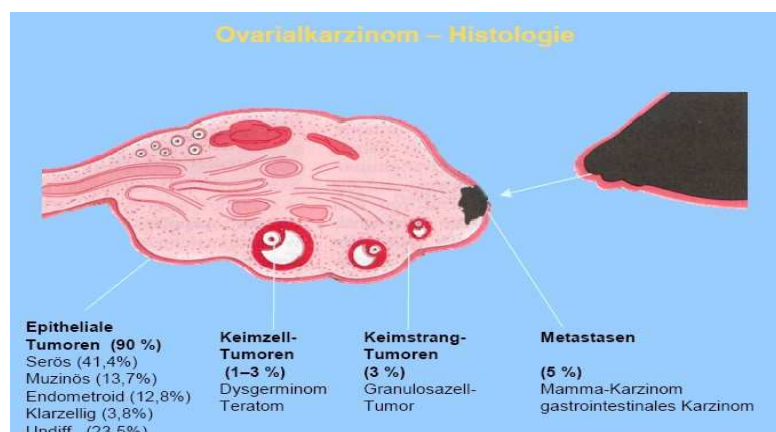


Abbildung 1: Histogenese der Ovarialtumoren (nach Robins 1989) Feige (5)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags Elsevier)

### 1.1.1 Epidemiologie und Ätiologie des Ovarialkarzinoms

Das Ovarialkarzinom ist der zweithäufigste Genitalkrebs der Frau nach dem Endometriumkarzinom und die sechsthäufigste Krebserkrankung der Frau nach Mamma-, Kolon-, Bronchial-, Endometriumkarzinom und malignem Melanom (Abb.2). Von den genitalen Krebserkrankungen hat es die höchste Mortalitätsrate (Tab 2) (1). Nach den Daten des Robert-Koch-Instituts erkrankten im Jahr 2010 ca. 7790 Frauen in Deutschland an Ovarialkarzinom (Tab1,3) mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren (6). Das durchschnittliche Erkrankungsrisiko beträgt 1,5% und steigt mit zunehmendem Alter (Tab. 4, Abb.3) (2).

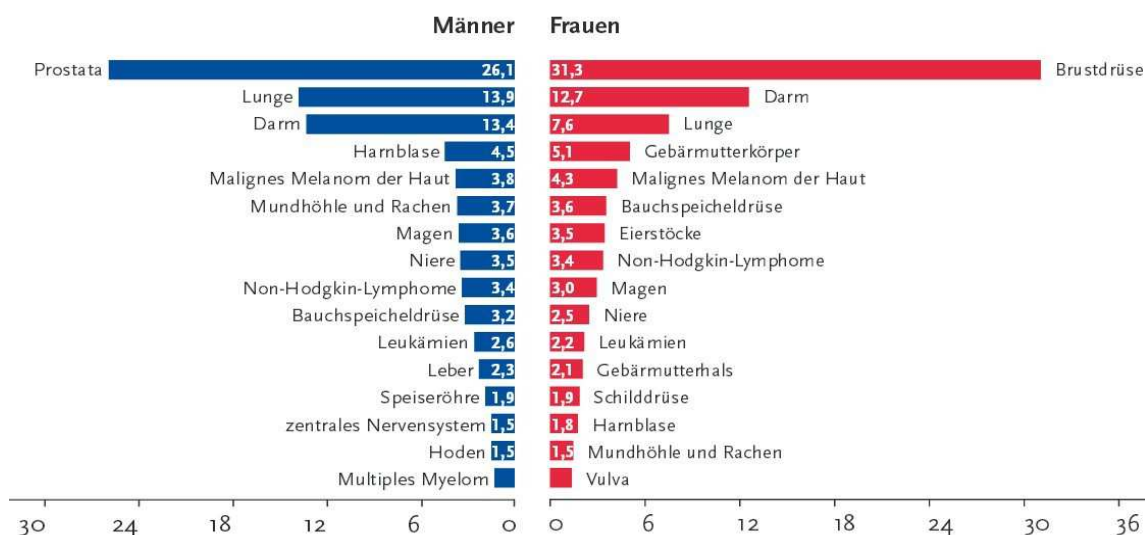


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (ohne nicht melanotischen Hautkrebs)  
 RKI: Krebs in Deutschland, 9. Ausgabe, 2013, S. 17, Abb 3.0.1 (6)

Lokalisation	Anzahl der Neuerkrankungen			Erkrankungsrate <sup>1</sup>	
	ICD-10	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mundhöhle und Rachen	C00 - C14	9.340	3.490	18,2	5,9
Speiseröhre	C15	4.890	1.420	8,9	2,1
Magen	C16	9.150	6.690	15,7	8,5
Darm	C18 - C21	33.800	28.630	57,8	36,8
Leber	C22	5.850	2.480	10,1	3,2
Gallenblase und Gallenwege	C23, C24	2.240	3.070	3,8	3,7
Bauchspeicheldrüse	C25	8.020	8.060	13,8	10,0
Kehlkopf	C32	3.230	460	6,0	0,8
Lunge	C33, C34	35.040	17.030	60,7	26,5
Malignes Melanom der Haut	C43	9.640	9.580	18,0	17,8
Mesotheliom	C45	1.320	350	2,1	0,5
Brustdrüse	C50	610	70.340	1,1	119,6
Vulva	C51		3.190		4,6
Gebärmutterhals	C53		4.660		9,3
Gebärmutterkörper	C54, C55		11.550		17,7
Eierstöcke	C56		7.790		12,1
Prostata	C61	65.830		111,4	

Tabelle 1: Geschätzte Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010  
RKI, Krebs in Deutschland 2009/2010, 9. Ausgabe/2013, S. 16, Tab 3.0.1 S 12 (2)

Lokalisation	Anzahl der Sterbefälle			Sterberate <sup>1</sup>	
	ICD-10	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Mundhöhle und Rachen	C00 - C14	3.816	1.204	7,2	1,8
Speiseröhre	C15	3.837	1.142	6,9	1,5
Magen	C16	5.777	4.400	9,7	5,1
Darm	C18 - C21	13.489	12.510	22,3	13,9
Leber	C22	4.856	2.534	8,1	3,0
Gallenblase und Gallenwege	C23, C24	1.234	2.041	2,1	2,3
Bauchspeicheldrüse	C25	7.537	7.950	12,8	9,5
Kehlkopf	C32	1.261	188	2,2	0,3
Lunge	C33, C34	29.381	13.627	49,9	19,8
Malignes Melanom der Haut	C43	1.568	1.143	2,7	1,6
Mesotheliom	C45	1.099	298	1,8	0,4
Brustdrüse	C50	107	17.466	0,2	24,0
Vulva	C51		749		0,8
Gebärmutterhals	C53		1.524		2,5
Gebärmutterkörper	C54, C55		2.432		3,0
Eierstöcke	C56		5.599		7,5
Prostata	C61	12.676		20,0	

Tabelle 2: Zahl der Krebssterbefälle in Deutschland 2010, RKI, 9. Ausgabe/2013, S.17, Tab 3.0.2  
Quelle: Amtliche Todesursachenstatistik, Statistisches Bundesamt, Wiesbaden

## Eierstockskrebs

	2009	2010	Prognose für 2014
	Frauen	Frauen	Frauen
Neuerkrankungen	7.910	7.790	7.500
rohe Erkrankungsrate <sup>1</sup>	19,0	18,7	18,2
standardisierte Erkrankungsrate <sup>1,2</sup>	12,3	12,1	11,2
mittleres Erkrankungsalter <sup>3</sup>	69	69	
Sterbefälle	5.623	5.599	
rohe Sterberate <sup>1</sup>	13,5	13,4	
standardisierte Sterberate <sup>1,2</sup>	7,7	7,5	
5-Jahres-Prävalenz	22.800	22.400	
absolute 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) <sup>4</sup>		38 (28-43)	
relative 5-Jahres-Überlebensrate (2009-2010) <sup>4</sup>		42 (31-47)	

<sup>1</sup> je 100.000 Personen <sup>2</sup> altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung <sup>3</sup> Median <sup>4</sup> in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)

Tabelle 3: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen für Deutschland, RKI, Krebs in Deutschland, 9. Ausgabe/2013, S. 84, Tab. 3.17.1

Frauen im Alter von	Erkrankungsrisiko				Sterberisiko			
	in den nächsten 10 Jahren		jemals		in den nächsten 10 Jahren		jemals	
35 Jahren	0,1%	(1 von 1.700)	1,4%	(1 von 70)	<0,1%	(1 von 5.600)	1,1%	(1 von 91)
45 Jahren	0,2%	(1 von 590)	1,4%	(1 von 72)	0,1%	(1 von 1.400)	1,1%	(1 von 92)
55 Jahren	0,3%	(1 von 360)	1,2%	(1 von 80)	0,2%	(1 von 600)	1,0%	(1 von 96)
65 Jahren	0,4%	(1 von 230)	1,0%	(1 von 98)	0,3%	(1 von 320)	0,9%	(1 von 110)
75 Jahren	0,4%	(1 von 230)	0,7%	(1 von 150)	0,4%	(1 von 230)	0,7%	(1 von 150)
Lebenszeitrisiko			1,5%	(1 von 68)			1,1%	(1 von 91)

Tabelle 4: Erkrankungs- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter, ICD-10 C56 Datenbasis 2010, RKI, Krebs in Deutschland, 9. Ausgabe/ 2013, S. 86, Tab. 3.17.2 (7)

## Eierstockskrebs

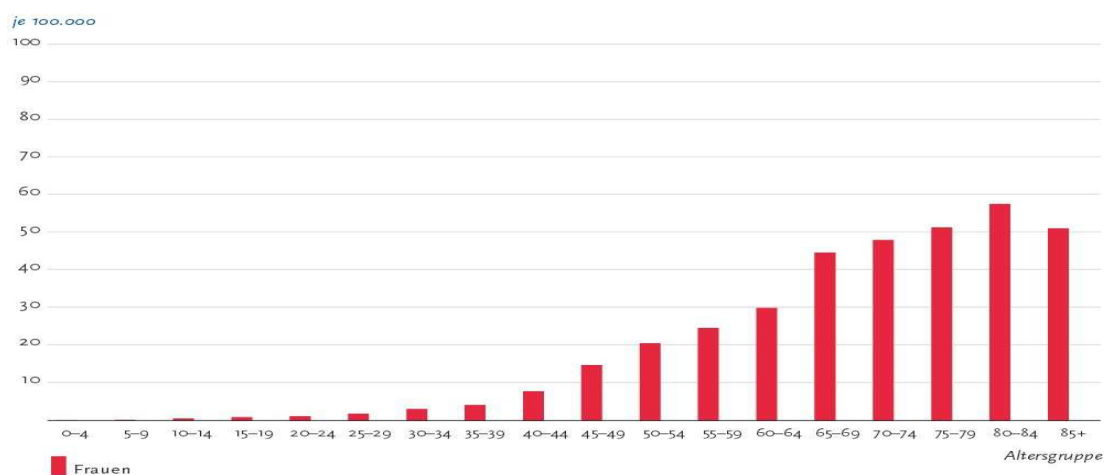


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten ICD-10 C56, Deutschland, 2009 – 2010, RKI, Krebs in Deutschland, 9. Ausgabe/2013, S. 85, Abb. 3.17.2

Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Krankheitsrisiko für Eierstockskrebs.

Insgesamt liegt das Risiko für Frauen, im Laufe ihres Lebens an einem Eierstockskrebs zu erkranken, bei ungefähr 1,5%. (Tab 4).

*Fälle pro 100.000*  
(Europastandard)

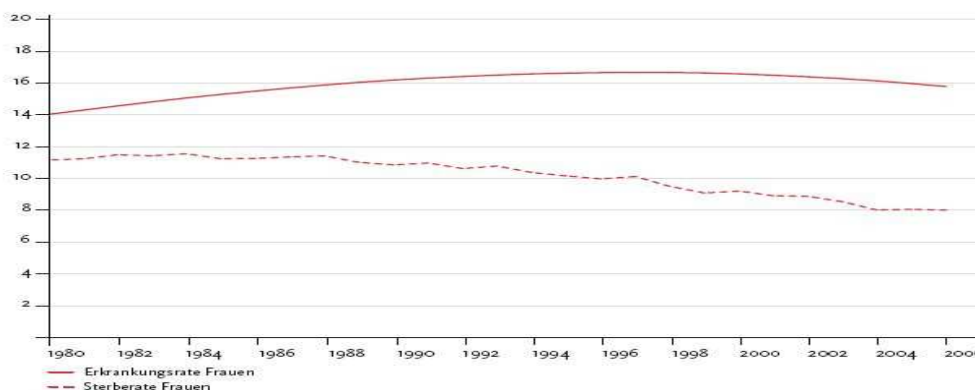


Abbildung 4: Krebs in Deutschland | Eierstöcke  
Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten in Deutschland 1980–2006, ICD-10 C56  
7 Ausgabe 2010, Abb 3.13.2, S 70 (8)

(Mit freundlicher Genehmigung des Robert Koch Institutes für die Tabellen 1-4 und Abbildungen 2-4)

Die Erkrankungsraten an Ovarialkarzinom haben in Deutschland seit 1980 bis Mitte 90er Jahre allmählich zu und anschließend wieder leicht abgenommen. Insgesamt ergibt sich zwischen 1980 und 2006 ein Anstieg der Neuerkrankungsrate um etwa 10-12% und der Erkrankungsfälle um 40%. Nach 1990 sind fast ausschließlich die Erkrankungsrate der über 70-jährigen Frauen angestiegen (8). Gründe hierfür sind zum einen demographische Veränderungen mit dadurch bedingten Erhöhung der Neuerkrankungen und zum anderen die verbesserte Überlebenschancen. Bei den 50 bis 59-jährigen Frauen kam es zu einem leichten Rückgang des Bevölkerungsanteils, was sich auch in der Inzidenz und Prävalenz widerspiegelte. Die Abnahme der Inzidenz des Ovarialkarzinoms ist möglicherweise eine Folge des vermehrten Einsatzes hormoneller Kontrazeptiva (9). Die Ergebnisse der Oxford Meta-Analyse zeigten einen protektiven Effekt der Ovulationshemmer in Abhängigkeit der Einnahmedauer und dem Zeitintervall nach Ende der Anwendung (10).

Ein weiterer Faktor, der zum Rückgang der Inzidenz geführt hat, ist die zunehmende Rate der simultanen prophylaktischen bilateralen Adnektomien im Rahmen von Hysterektomien (11). Interessant ist die Beobachtung, dass bei der histologischen Aufarbeitung der Adnexe bei prophylaktisch adnektomierten Frauen mit BRCA-1 oder BRCA-2 Genmutationen häufig in situ Karzinome des Tubenepithels festgestellt werden (12,13).

Eine wesentliche Verbesserung der Mortalität ist auch auf die langsame, aber stete Verbesserung der primär operativen und medikamentösen Therapie des Ovarialkarzinoms zurückzuführen. Die Mortalitätsraten sind insgesamt um 30% zurückgegangen, besonders für unter 60-jährige Frauen (8).

In westlichen Industrieländern findet man die höchsten Erkrankungsraten. Es konnte ein Zusammenhang mit Ernährungsgewohnheiten gezeigt werden, welche mitunter auch mit erhöhtem Fleischkonsum in Verbindung steht. In den letzten drei Jahrzehnten zeigt sich jedoch eine Stabilisierung der Erkrankungsraten. In westlichen Ländern ist das Ovarialkarzinom das gynäkologische Karzinom mit der höchsten Letalität.

### 1.1.2 Risikofaktoren

Der Anteil genetisch bedingter Ovarialkarzinome beträgt etwa 10% (14).

Genetische und familiäre Prädispositionen spielen eine wichtige Rolle.

Frauen, deren Verwandte ersten Grades Brust- oder Eierstockkrebs hatten, sowie Frauen, die selbst bereits an Brust-, Gebärmutterkörper- oder Darmkrebs erkrankt sind, tragen ein erhöhtes Risiko an einem Ovarialkarzinom zu erkranken. Keimbahnmutationen der Mamma- und Ovarialkarzinomgene (BRCA1, BCRA2) und der Gene des HNPCC-Syndroms (hereditäres non-polypöses Kolonkarzinom) sind hauptsächlich für das vererbte Mamma/Ovaria (HMOC) bzw. Ovarialkarzinomsyndrom (HOC) verantwortlich (15).

Dem familiären Mamma- und Ovarialkarzinom liegt ein autosomal-dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz zugrunde (16). BRCA1 oder BRCA2 Mutationsträgerinnen erkranken zu 80-90% an einem Mamma- und zu 20-50% an einem Ovarialkarzinom (16). Bei BRCA1 Mutationsträgerinnen konnte gezeigt werden, dass bei abgeschlossener Familienplanung durch die bilaterale Adnektomie das Erkrankungsrisiko für gynäkologische Krebserkrankung um ca. 85-95% und für Mammakarzinom um ca. 50% gesenkt werden konnte (12, 11, 17, 18).

Die genaue Entstehung des Ovarialkarzinoms ist nicht vollkommen geklärt. Eine Ursache scheint die bei der Ovulation (Eisprung) entstehende wiederholte Verletzung des Oberflächenepithels zu sein, aus der sich Zysten und Wachstumsvorgänge bilden können. Daher sind häufige ovulatorische Zyklen ein Risikofaktor für die Entstehung eines Ovarialkarzinoms, wohingegen Faktoren, die eine Ovulation längerfristig unterdrücken, vor der Erkrankung schützen.

Häufige ovulatorische Zyklen hat man bei einer frühen Menarche, späten Menopause, Kinderlosigkeit oder fehlenden Stillzeiten. Diese wirken sich ungünstig aus. Günstige Faktoren dagegen sind späte Menarche, frühe Menopause, viele Schwangerschaften sowie lange Stillzeiten mit verminderter Ovulation. Eine Schwangerschaft verringert das Risiko um 25-50%, wobei die Risikoreduktion zunimmt, je mehr Schwangerschaften ausgetragen werden (1,19). Auch das Alter bei der letzten ausgetragenen Schwangerschaft hat Einfluss

auf das Ovarialkarzinomrisiko. Das Risiko ist umso geringer, je höher das Alter bei der letzten Schwangerschaft war (1, 20, 21).

Orale Kontrazeptiva verringern das Risiko um 35%, dabei geht eine längere Einnahme mit zunehmender Reduktion einher (22).

Eine Hormonersatztherapie dagegen stellt ein erhöhtes Risiko dar (23, 24).

Eine Einnahmedauer von HRT über ca. 10 Jahren ist mit Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos assoziiert und hält noch Jahre nach dem Absetzen an (25).

Auch das Alter stellt ein Risikofaktor dar. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz des Ovarialkarzinoms.

Hinzukommen noch ethnische- und Umweltfaktoren, die in unterschiedlichem Maße zu Risikoerhöhung führen, auf die hier nicht eingegangen wird.

#### Risikofaktoren für das Ovarialkarzinom:

*-familiäre Häufung von Ovarialkarzinomen und Brustkrebs*

*-BRCA1 und BRCA2 Mutationen*

*-Lebensalter*

*-Infertilität und Nulliparität*

*-Ovulationsinduktion (z.B. Clomifen)*

*-Abstammung aus westlichen Industrieländern, weiße Hautfarbe, hohe soziale Schicht*

*-Umweltfaktoren (Talkpuder, Asbest)*

*-Ernährung (tierische Fette, Galaktose)*

*-späte Menopause*

### **1.1.3 Prognosefaktoren und Prognose**

Zu Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom gibt es in der Literatur kontroverse Angaben.

Eine Vielzahl von Faktoren sind bisher identifiziert worden, doch aufgrund ungenügender Daten bezüglich des Stellenwertes als echte Prognosefaktoren in der Literatur häufig kontrovers diskutiert (4). Etabliert haben sich folgende Prognosefaktoren:

Tumorstadium, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ, Tumorgrading (vor allem in Frühstadien) (26,27). Das Vorhandensein von Aszites als Prognosefaktor wird in der Literatur auch unterschiedlich bewertet.

### 1.1.3.1 Tumorstadium

Stadien nach TNM-Klassifikation und FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique):

TNM	FIGO	Kriterien
T1	I	Tumor begrenzt auf Ovarien
1a	IA	- Tumor auf ein Ovarien begrenzt - Kapsel intakt - kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
1b	IB	- Tumor auf beide Ovarien begrenzt - Kapsel intakt - kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
1c	Ic	- Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien - Kapselruptur - Tumor auf der Oberfläche oder Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealflüssigkeit
T2	II	Tumor befällt ein oder beide Ovarien und bereitet sich im Becken aus
2a	IIA	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Gebärmutter und/oder Eileiter
2b	IIB	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
2c	IIC	- Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) - Tumorzellen im Aszites oder der Peritonealflüssigkeit
T3	III	Tumor befällt ein oder beide Ovarien histologisch nachgewiesene Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
3a	IIIA	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
3b	IIIB	- makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens - größte Ausdehnung $\leq 2\text{cm}$
3c	IIIC	- Peritonealmetastasen jenseits des Beckens - größte Ausdehnung $> 2\text{cm}$ - und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
Nx		Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden
N0		Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten
N1		Metastasen in den regionären Lymphknoten
M0		Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	IV	Fernmetastasen

Tabelle 5: TNM und FIGO-Klassifikation Quelle: Wikipedia

Durch das Fehlen früher Symptome werden Ovarialkarzinome meist in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Zur Feststellung des Tumorstadiums sind die bildgebende Diagnostik, der intraoperative Befund und das histologische Ergebnis von großer Bedeutung.

Trotz enormer Anstrengungen auf therapeutischem Gebiet ist die Prognose für Patientinnen im fortgeschrittenen Stadium weiterhin schlecht (5-Jahres-Überlebensrate:25-30%). Nur wenn die Diagnose im Stadium 1 gestellt wird, ist die Prognose deutlich besser (5-Jahres-Überlebensrate:80-90%).

Die prognostische Bedeutung des Tumorstadiums für die Überlebensrate beim Ovarialkarzinom ist in verschiedenen Studien untersucht und belegt worden (27, 28,29).

Die Stadieneinteilung ist zum einen für die Therapieplanung von Bedeutung, zum anderen lässt sich auf diese Weise die Prognose abschätzen. So ist beispielsweise die statistische Überlebenswahrscheinlichkeit nach 5 Jahren vom Tumorstadium abhängig.

<b>FIGO-Stadium bei Diagnosestellung und 5-Jahres-Überleben</b>		
<b>FIGO-Stadium</b>	<b>Häufigkeit bei Erstdiagnose</b>	<b>5-Jahres-Überleben</b>
I	29,1%	80–90%
II	6,5%	67–70%
III	43,6%	29–59%
IV	20,8%	17%

Tabelle 6: Über 60% der Ovarialkarzinome befinden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium III oder IV – mit entsprechend geringem 5-Jahres-Überleben Frauenarzt 49 (2008) Nr. 2 (Tab 2, S. 118) (30)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

### 1.1.3.2 Postoperativer Tumorrest

Einheitlich und übereinstimmend in der Literatur sind die Ergebnisse der Untersuchungen und Analysen über den postoperativen Tumorrest als stärksten unabhängigen Prognosefaktor (31,32,33,34,35,38).

Bei fortgeschrittenen Erkrankungen mit einer Tumorausdehnung über das kleine Becken hinaus (Stadium III) ist der postoperative Tumorrest der entscheidende Prognosefaktor. Dabei haben Patientinnen ohne makroskopischen Tumorrest die beste Prognose, gefolgt von Patientinnen mit Tumorresten < 1cm (34,35,36).

In der Metaanalyse von Bristow et al/2002 (53 Studien mit 6885 Pat.) konnte bei Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV nach Operation und Chemotherapie bei einer maximalen Tumorreduktion von 75% ein medianes Gesamtüberleben von 33,9 Monaten beobachtet werden. Eine Tumorreduktion von weniger als 25% zeigte jedoch ein medianes

Gesamtüberleben von 22,7 Monaten. Dabei entsprach jede 10%ige Tumorreduktion einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 5,5% (35,39).

Auch aktuellere Daten aus Meta-Analysen der AGO Studien Gruppe (AGO-OVAR und GINECO) (du Bois et al., 2009) mit drei großen prospektiv randomisierten Untersuchungen zeigen, dass Patientinnen mit Komplettresektion den größten Benefit haben. Patientinnen mit makroskopischer R0-Resektion zeigten ein deutlich besseres Überleben als Patientinnen mit Tumorresten von 1-10mm. Wiederum zeigten diese ein besseres Überleben als Patientinnen mit Tumorresten von > 1 cm (38).

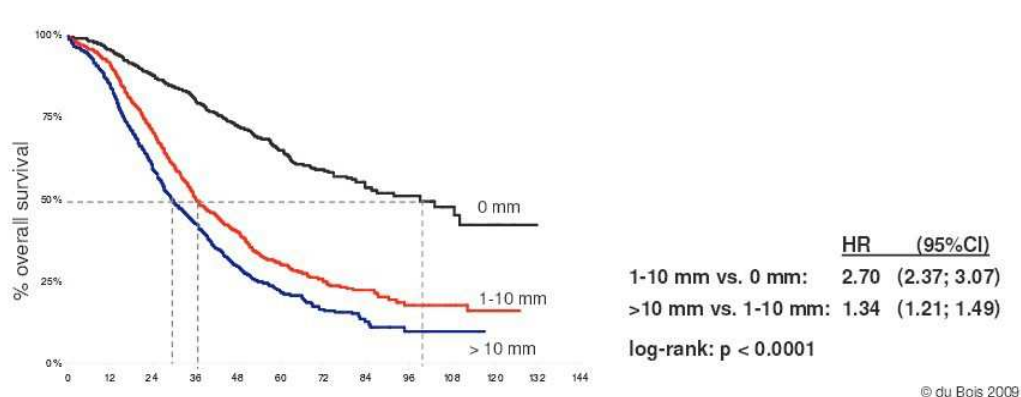


Abbildung 5: Die Bedeutung der Operation (Faktor Tumorrest) als Prognosefaktor beim primären Ovarialkarzinom, du Bois A, 2009 (38)  
(Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. du Bois)

Unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und individuellem Risiko der Patientinnen soll immer, wenn möglich, eine R0-Resektion angestrebt werden (32,38).

Auch wird vermehrt eine Einteilung des postoperativen Tumorrestes in makroskopisch tumorfrei, Tumorrest < 0,5cm, 0,5-1cm und Tumorrest > 1cm empfohlen (40).

Maximale Tumorreduktion ist zudem eine wichtige Voraussetzung für eine optimale Wirkung der anschließenden Chemotherapie. Untersuchungen haben gezeigt, dass durch Reduktion des postoperativ verbliebenen Tumorrestes der Anteil der durch die Chemotherapie erreichten histologischen Komplett-Remissionen (Second-Look-Operation) zunimmt (3).

Pathophysiologisch wird dieses dadurch erklärt, dass durch das zunehmende Volumen postoperativer Resttumoren der Anteil sich teilender Zellen abnimmt. Dadurch nimmt die Chemotherapiesensitivität ab, die ihre Wirksamkeit bei sich schnell teilenden Zellen zeigt. Größere Tumore zeigen eine geringe Vaskularisation, eine zentrale Hypoxie und Nekrose und sind somit für ausreichende Zytostatikakonzentrationen nicht erreichbar (3,32). Deshalb ist es wichtig große minder vaskularisierte Tumoreale weitestgehend zu entfernen um die

Chemowirksamkeit zu erhöhen. Zum einen Bedarf es weniger Therapiezyklen, womit auch die Wahrscheinlichkeit für Resistenzentwicklung geringer ist. Zum anderen wird die lokale Anti-Tumorimmunität angeregt (18).

Histologisch nachgewiesene Komplettremission beim Ovarialkarzinom FIGO III in Abhängigkeit vom maximalen Durchmesser des postoperativ vor Chemotherapie verbliebenen Resttumors*				
Autor und Jahr	Patientinnen (n)	Resttumor 0 % negativ	Resttumor < 2 cm % negativ	Resttumor > 2 cm % negativ
Curry 1981	27	76	33	33
Webb 1982	59	95	36	20
Cohen 1983	73	73	35	34
Phibbs 1983	42		48	11
Barnhill 1984	96	67	61	14
Berek 1984	56		41	12
Podratz 1985	135	82	44	39
Smirz 1985	88	75	37	19
Cain 1986	177	76	50	28
Dauplat 1986	51	85	73	19
Gallup 1987	65	71	63	13
Carmichael 1987	146	62	30	25
Lippman 1988	67		49	7
Lund 1990	131	77	55	25
Ayhan 1991	49	92	61	15
<b>Total</b>	<b>1,262</b>			
<b>Mittelwert</b>		<b>77</b>	<b>47</b>	<b>22</b>

\* nach Ruhin, 1993 (18)

Tabelle 7: Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 5 1999 (Tab 1, A-282) (3)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

### 1.1.4 Tumorausbreitung

Die häufigste und früheste Form der Ausbreitung erfolgt über die Ablösung von Tumorzellen aus der Ovarialoberfläche, die mit der Zirkulation der Peritonealflüssigkeit in der Bauchhöhle verteilt werden und sich auf dem Peritoneum implantieren. Dabei findet sich meist kein infiltratives Wachstum in die Abdominalorgane. Das Ovarialkarzinom respektiert die Organgrenzen, was die Basis für die Möglichkeit des radikalen operativen Vorgehens liefert.

Die lymphatische Ausbreitung in die pelvinen und paraaortalen Lymphknoten ist der zweite typische Metastasierungsweg. Auch bei Tumoren, die auf das kleine Becken begrenzt sind, findet sich bereits in 20-30% der Fälle eine lymphatische Metastasierung. Sehr selten ist die hämatogene Ausbreitung mit Metastasenbildung in parenchymatösen Organen (Leber, Lunge) < 5% (33).

Häufige Manifestation einer extraabdominellen Tumorausbreitung sind Pleuraergüsse überwiegend rechtsseitig. Im weiteren Verlauf treten zunehmend Fernmetastasen auf: Pleuraerguß 25%, pulmonale Metastasen 7%, subkutane Tumormetastasen 4%, Perikardergüsse 2,5%, ZNS 2% und Knochenmetastasen 1,6%. Als Risikofaktor für eine Fernmetastasierung gelten Aszites, Peritonealkarzinose, große intraabdominelle

Tumormassen und eine manifeste retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

### **1.1.5 Symptome**

Symptome treten zumeist spät auf. Zu Beginn gibt es keine charakteristischen Symptome. Viele Frauen geben unklare Oberbauchbeschwerden, eine Zunahme des Leibesumfangs und ein Völlegefühl an. Bedingt ist dieses durch das Tumorwachstum sowie durch die Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum, welche durch den Tumor produziert wird. Patientinnen berichten zusätzlich über Blähungen und Rückenschmerzen. Störungen des Menstruationszyklus sowie zunehmende Menstruationsbeschwerden können neu dazukommen. Bei postmenopausalen Frauen kann der Tumor erneut Blutungen verursachen. Ein großer Tumor kann auch auf benachbarte Organe drücken und dadurch Durchfälle, Verstopfung oder häufiges Wasserlassen verursachen.

Diese Beschwerden können jedoch auch durch andere, weniger schwerwiegende Erkrankungen hervorgerufen werden.

#### Symptome:

- Unterleibschmerzen
- Zunahme des Bauchumfanges
- Fremdkörpergefühl
- Blutungsanomalien
- Gewichtsabnahme/-zunahme
- Akutes Abdomen (Stieldrehung, Darmstenose)

### 1.1.6 Therapiemanagement des Ovarialkarzinoms

Die Therapie des Ovarialkarzinoms besteht aus zwei Säulen (26).

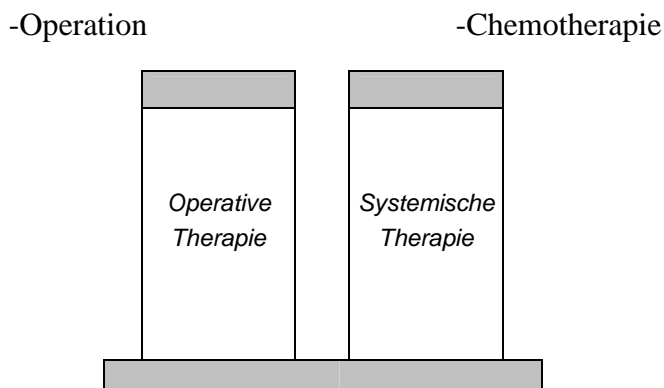


Abbildung 6: Operative und systemische Therapie des Ovarialkarzinoms

#### 1.1.6.1 Operation

Weil das Ovarialkarzinom erst sehr spät Symptome zeigt, wird bei ca. 70-75% der Patientinnen die Diagnose erst im fortgeschrittenen Stadium FIGO III oder IV gestellt (3). Daraus erklären sich auch die hohe Mortalitätsrate und die schlechte 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 20-30%.

Ziel der Operation ist zum einen die Sicherung der Diagnose, Erfassen des Tumorstadiums und die therapeutische (operative) Behandlung des Ovarialkarzinoms. Bei gesichertem Ovarialkarzinom Stadium FIGO Ia mit Grading 1 ist ein fertilitätserhaltendes Vorgehen möglich. Die Therapie des weiter fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht aus einer radikalen, häufig multiviszeralen Operation und einer anschließenden systemischen zytostatischen Behandlung. Die operative Behandlung besteht mindestens aus beidseitiger Adnektomie, Hysterektomie, Omentektomie, systematischen pelvinen und paraaortalen Lymphonodektomie, Zytologie und multiplen Peritonealbiopsien.

Dabei wird die Prognose eingeschätzt und die Indikation zur adjuvanten Chemotherapie gestellt. Patientinnen profitieren von maximaler Tumorentfernung. Die prognostische Wertigkeit des Tumorrestes bezüglich des Überlebens ist in zahlreichen vorwiegend retrospektiven Studien, einigen prospektiven Studien und Metaanalysen bestätigt (van der Burg et al.,1995, Hoskins et al.,1992., Allen et al.,1995; Bristow et al.,2002 (35); Eisenkop et al.,1998 (36); Heintz et al.,1986; Piver and Baker,1986) (31).

Die Standardtherapie des Ovarialkarzinoms in den Stadien Iib-IV besteht aus einer Primäroperation mit dem Ziel der maximalen Tumorreduktion und einer adjuvanten systemischen Chemotherapie aus Paclitaxel und Carboplatin (37).

Operation:

- Längslaparotomie
- Inspektion und Palpation der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Biopsien aus allen auffälligen Stellen
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen
- Hohe Adnexextirpation beidseits
- Hysterektomie
- Omentektomie mindestens infrakolisch
- Appendektomie (bei muzinösem/unklaren Tumoren)
- Bds pelvine und paraaortale Lymphknotenentfernung
- Teilresektion Nachbarorgane (Blase, Darm, evtl. AP-Anlage)
- Tumorreduktion im Abdomen ( auch Oberbauch)

Die radikale primäre Operation mit dem Ziel der Entfernung aller sichtbaren Tumorgewebes sowie die darauf folgende hochwirksame Kombinationschemotherapie stellen die beiden Säulen im Therapiekonzept dar (3,32).

### **1.1.6.2 Chemotherapie**

Die zweite Säule der Therapie des Ovarialkarzinoms ist die medikamentöse Therapie mit Chemotherapie. Systemische Standardtherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom besteht aus 6 Zyklen Carboplatin AUC 5 und Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> über 3h i.v. alle drei Wochen. Dieses wird direkt im Anschluss an die Primäroperation durchgeführt.

Mitte 70er bis 90er Jahre war Cisplatin und Cyclophosphamid Standardtherapie des Ovarialkarzinoms. Zunächst wurde Cisplatin bei gleicher Wirksamkeit jedoch anderem Toxizitätsmuster durch Carboplatin ersetzt (41). Mitte der 90er Jahre zeigten Studien eine weitergehende Erhöhung der Remissionsraten und Überlebenszeiten unter Cisplatin und Paclitaxel als unter Cisplatin und Cyclophosphamid, so dass Paclitaxel eingeführt wurde (GOG 111, GOG 158) (3,42,43,44).

Ganz aktuell ist die Zulassung für Bevacizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel in einer Dosierung von 15mg/kg und als Erhaltungstherapie für insgesamt 15 Monaten bei Patientinnen in FIGO-Stadien IIIB, IIIC und IV. Die Zulassung erfolgte im Dezember 2011 auf der Grundlage der Daten von GOG-218, die einen Vorteil bezüglich des progressionsfreien Überlebens von 14,1 Monaten versus 11,2 Monaten gegenüber dem Standardarm zeigten. Die zweite Studie war die ICON 7 Studie (AGO OVAR 11) die

Bevacizumab mit niedriger Dosierung von 7,5mg/kg für insgesamt 12 Monaten einsetzte. Auch hier konnte eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens von 19,8 Monaten versus 17,4 Monaten erreicht werden. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit fehlen jedoch noch Daten zum Gesamtüberleben. Es sind noch einige Fragen offen, die im Verlauf noch beantwortet werden müssen (45).

Es gibt sonst keine Daten für eine Verlängerung der Therapie über 6 Zyklen, für dosisdichte oder für die Hinzunahme weiterer Medikamente außerhalb von Studien (26).

### **1.1.7 Datenlage**

Die Prognose des Ovarialkarzinoms ist von verschiedenen Faktoren abhängig.

In der Literatur findet man Untersuchungen zur prognostischen Wertigkeit einzelner Faktoren zum Teil mit diskrepanten Ergebnissen.

Die meisten Ergebnisse zeigen jedoch für FIGO-Stadium bei Diagnosestellung und den postoperativen Resttumor als zwei wichtige und bedeutende Prognosefaktoren, die eine Korrelation zum Überleben zeigen. Für Alter, Histologie, Grading und Aszites lassen sich teilweise widersprüchliche Aussagen finden.

Das 5-Jahres-Überleben beträgt für FIGO-Stadium I 80-90% und für FIGO-Stadium III 29-59% (27,28,29,30).

Die postoperative Tumorfreiheit stellt den stärksten unabhängigen Prognosefaktor, der in zahlreichen Studien und Untersuchungen nachgewiesen wurde (34,35,36). In einer systematischen Metaanalyse haben Bristow et al., 2002 den Einfluss der zytoreduktiven Chirurgie auf das Überleben untersucht und konnten bei einer mehr als 75% erfolgten Tumorreduktion ein medianes Gesamtüberleben von 36,8 Monaten zeigen. Bei weniger als 25% Tumorreduktion waren mediane Gesamtüberlebensraten von 23 Monaten zu beobachten (4,43).

Auch zur adjuvanten Chemotherapie gibt es Publikationen, die den Zusammenhang zwischen der gegebenen Chemotherapie und den Einfluss auf das Überleben untersuchten. Högberg et al., 2001 haben eine Zusammenfassung der in der Literatur vorhandenen Daten zur Wirkung der Chemotherapie beim Ovarialkarzinom ausgearbeitet. Es wurden wissenschaftliche Berichte, Meta-Analysen, prospektiv randomisierte Studien und eine retrospektive Studie herangezogen (44). Dabei zeigt sich für das frühe Ovarialkarzinom mit niedrigem Risiko (IA, Grad 1) eine sehr gute Prognose durch die alleinige Operation ohne Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Radikal operierte Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom (IA oder IB) jedoch mit high-risk Komponente haben ein erhöhtes Risiko für Mikrometastasen, so dass eine Chemotherapie empfohlen werden sollte.

Das mediane Gesamtüberleben bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird in drei großen Studien unter Paclitaxel/Platintherapie mit 36-39 Monaten angegeben (44). Im Vergleich zu früheren Daten mit alleiniger Operation ohne Chemotherapie bedeutete das ein sechs- bis siebenfach längeres medianes Überleben.

Auch in der Ovar 3 Studie konnte bei gut operierten Pat. (Tumorstadium von 0-1cm) ein Überlebensvorteil unter der Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel vs. Cisplatin/Paclitaxel dargelegt werden. Das mediane Überleben wurde mit 57 vs. 48 Monaten angegeben (46).

Drei AGO-Ovar Studien und die GOG 158 Studie zeigten unter der Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein medianes Überleben von 56,5–59,5 Monaten (47).

## 1.2 Rezidiv des Ovarialkarzinoms

Trotz maximaler Primärtherapie mit hohen Ansprechraten erleiden 65-75% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III/IV ein Rezidiv innerhalb der ersten drei Jahre und versterben an der Erkrankung (4,43). In der Rezidivsituation ist eine Heilung nicht möglich. Ziel der Rezidivtherapie ist die Verbesserung der Lebensqualität durch Reduktion von Symptomen und Verlängerung der Lebensdauer. Wie bei der Primärbehandlung des Ovarialkarzinoms spielt auch in der Rezidivtherapie die operative und/oder die medikamentöse Behandlung wieder eine wichtige Rolle. Die Art und das Ausmaß der Therapie richten sich zum einen nach dem Leidensdruck der Patientin und zum anderen nach dem Zeitpunkt der Entstehung des Rezidivs. Bewährt hat sich die Einteilung der Rezidive in platinrefraktäre und platinsensible Rezidive. Platinsensible Karzinome sind dadurch charakterisiert, dass sie später als 6 Monate nach Abschluss der platinhaltigen Primärtherapie auftreten und die Patientinnen auf die Primärtherapie angesprochen haben. Platinrefraktäre Rezidive treten bereits während oder innerhalb von 6 Monaten nach Primärtherapie auf (48).

Platin/Taxan-refraktär:

- Bestes Ansprechen auf Platin-Taxanhaltige 1st-line Stabilisierung (NC)
- Progress während Platin-Taxanhaltiger 1st-line Therapie
- Rezidiv/Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der 1st-line Therapie

Medianes Überleben: 36-40 Wochen

Platin/Taxan-sensibel:

-Ansprechen auf platin-und taxanhaltige Chemotherapie (PR, CR)

-Therapiefreies Intervall: >6 (>12) Monate

Medianes Überleben 46-66 Monate (49)

Nach Beendigung der Chemotherapie entwickeln 20% der Patientinnen innerhalb von 6 Monaten ein Rezidiv. 25% entwickeln nach 6-12 Monaten und ca. 30% nach 12 Monaten ein Rezidiv.

Eine Vielzahl von Prognosefaktoren sind bisher identifiziert worden, doch aufgrund ungenügender Daten bezüglich des Stellenwertes als echte Prognosefaktoren in der Literatur häufig kontrovers diskutiert (4). Wichtige und gängige Prognosefaktoren, die das Auftreten des Rezidivs begünstigen sind FIGO-Stadium bei Erstdiagnose, postoperativer Tumorrest, Alter, Allgemeinzustand, histologischer Typ und Tumorgrading (26). Verschiedene Studien und multivariante Analysen belegen, dass der postoperative Tumorrest der stärkste unabhängige klinische Prognosefaktor ist.

Eine diffuse Peritonealkarzinose und ein Etagenwechsel mit häufigerem Befall der Oberbauchorgane und des Gastrointestinaltraktes beherrschen das Bild beim Rezidiv. Dieser Etagenwechsel vom kleinen Becken in den Oberbauch erfordert hohe Anforderungen an erneute Operationsmöglichkeiten. Denn auch in der Rezidivsituation scheint der postoperative Tumorrest ein wichtiger Prognosefaktor zu sein (43).

Auch zur Chemotherapie gibt es eine Vielzahl von Studien, die in Abhängigkeit von der Chemotherapie das progressionsfreie Intervall und das Gesamtüberleben untersuchten. Zusätzlich findet man Untersuchungen zur intraperitonealen Applikation von Zytostatika als dosisintensivierte Therapie mit höheren lokalen Gesamtdosen um das rezidiv- bzw. progressionsfreie Intervall zu verlängern.

### **1.2.1 Rezidivtherapie**

In der Rezidivsituation gibt es keine kurative Therapie, deshalb sollte sich die Behandlung am Nebenwirkungsprofil und an der Lebenssituation der Patientinnen orientieren.

Die zytostatische Rezidivbehandlung besitzt daher einen besonderen Stellenwert bezüglich der Tumorkontrolle und Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität (4).

Die Rezidive werden nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens in Frührezidive (<6 Monate platinfreie Zeit) und Spätrezidive (>6 Monate) eingeteilt (3).

Je später ein Rezidiv auftritt desto besser ist der Benefit durch eine erneute Therapie (Operation und/oder Chemotherapie).

Ziele der Rezidivtherapie:

- Symptomtherapie
- Lebensqualität
- Ansprechen?
- Verbesserung des progressionsfreien Überlebens
- Verlängerung des Gesamtüberlebens

**1.2.1.1 Operative Therapie beim Rezidiv**

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zum Stellenwert und Nutzen der Rezidivchirurgie angegeben. Schwierigkeiten bestehen bereits bei der Definition des Rezidivs, welches serologisch und/oder bildgebend sein kann, und somit uneinheitliche Patientinnenauswahl mit unterschiedlichen Therapieergebnissen die Auswertung der Daten erschweren (4).

Die Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie hat in einer großen retrospektiven Analyse die Rolle der Sekundäroperation in der Rezidivsituation untersucht.

In einem Zeitraum von 2000-2003 wurden 267 Patientinnen eingeschlossen. Eine komplette Tumorresektion zeigte im Vergleich zum verbliebenen Resttumor eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (50) (median 45,2 vs. 19,7 Monate [Hazard ratio (HR) 3.71; 95% Confidence interval (CI) 2.27-6.05;  $P < .0001$ ].

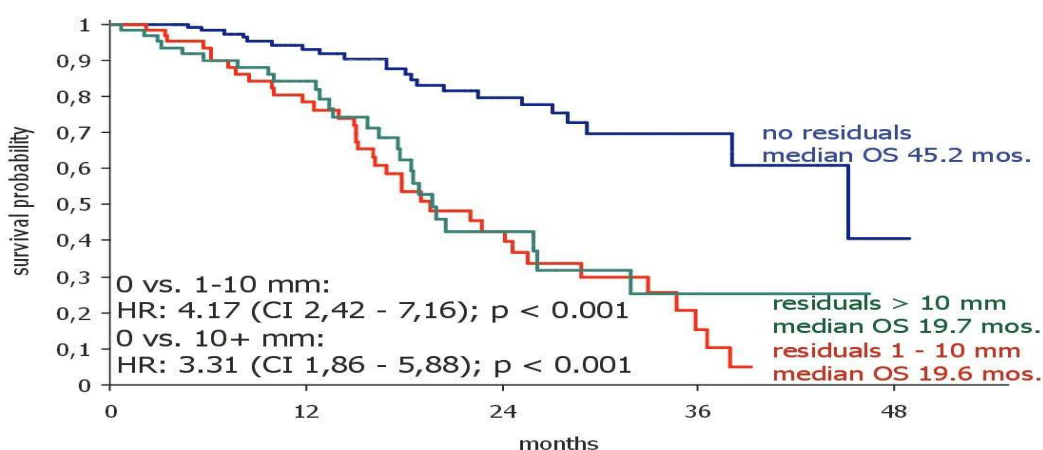


Abbildung 7: Rezidivchirurgie beim Ovarialkarzinom AGO – DESKTOP OVAR 1 Studie  
Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Ann Surg Oncol 2006 (50)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Tabelle 8 zeigt Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit positiver Korrelation des Resttumors auf das Überleben.

Postoperativer Tumorrest nach Rezidivchirurgie und medianes Überleben

	medianes	n	Resttumor	medianes	
	DFI			Überleben	p
	(Monate)			(Monate)	
Eisenkop	22	30	mikroskopisch	43	<0,01
1995		6	makroskopisch	5	
Vaccarello	20	14	< 0,5cm	>41	<0,0001
1995		24	> 0,5 cm	23	
		19	keine OP	9	
Jänicke	16	14	mikroskopisch	29	0,004
1992		12	<2cm	9	
		4	>2cm	3	
Harter	32,5	133	0	45,2	<0,001
2006		69	1-10 mm	19,7	
		65	>10 mm	19,6	

DFI = krankheitsfreies Überleben

Tabelle 8: Auch bei der Rezidivchirurgie ist der postoperative Tumorrest von erheblicher Bedeutung. Frauenarzt 49 (2008) Nr. 2 (Tab. 6, S 121) (30)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Dabei konnte für Patientinnen mit R0-Resektion oder mikroskopischem Resttumor das beste Ergebnis beobachtet werden.

Uneinheitlich sind präoperative Kriterien, die einen Benefit durch eine Rezidivchirurgie bezüglich progressionsfreiem Intervall oder Gesamtüberleben belegen. In den meisten Publikationen, die durch retrospektive Analysen vorhandener Daten erhoben wurden, werden folgende Schlussfolgerungen gezogen:

Komplette Zytoreduktion in der Rezidivsituation ist bei der Mehrzahl der Patientinnen durchführbar und führt zur Verbesserung des Überlebens (50,51,52).

Statistisch signifikante und unabhängige prädiktive Faktoren, die einen Einfluss auf OS (overall survival) haben, sind rezidivfreies Intervall und die makroskopische Tumorfreiheit auch bei der Sekundäroperation (53,54,55).

Kontroverse Ergebnisse liefern retrospektive Analysen bezüglich der Einflussgrößen wie Alter, Grading, Histologie, Ca 12-5, Aszites, Tumorgröße, Rest-Tumor bei Primäroperation und Platinsensitivität (53,54,56,57).

Aufgrund des prognostisch wichtigen Faktors der R0-Resektion sowohl in der Primär- als auch in der Sekundäroperation hat man versucht, Faktoren (Modelle) zu eruieren, die eine Vorhersagekraft über den Erfolg einer erneuten operativen Komplettresektion in der Rezidivsituation besitzen.

In der Desktop I Studie wurden im Rahmen multivarianter Analysen retrospektiv Prädiktoren ermittelt, mit deren Hilfe der OP-Erfolg beim rezidivierten Ovarialkarzinom vorhergesagt werden kann.

Zu den prädiktiven Scores für Resektabilität gehören:

- AZ (ECOG 0 vs. >0)
- Tumorstadium bei Primär-OP oder initiales Stadium I/II vs. III/IV
- Ascites (cut-off 500ml)

Eine Kombination aus gutem ECOG-Score, frühem FIGO-Stadium, fehlendem Residualtumor in der Primär-OP und fehlendem Ascites hat einen prädiktiven Vorhersagewert einer erneuten R0-Resektion von 79% (50).

Im zweiten Schritt wurde in der Desktop II Studie, einer prospektiven multizentrischen Studie untersucht, inwieweit der retrospektiv erhobene AGO-Score auch prädiktive Validität besitzt (58). Es sollen die Patientinnen identifiziert werden, die auch wirklich von einer Sekundäroperation profitieren.

Als dritter Schritt wird jetzt die Desktop III Studie durchgeführt. Hierbei soll die zusätzliche Tumoredebulking-Operation gegen eine alleinige Chemotherapie bei einem platinresistenten Ovarialkarzinomrezidiv untersucht werden

Die operative Therapie soll zur Ergänzung der systemischen Therapie verstanden werden und diese nicht ersetzen.

Die Entscheidung zur operativen Intervention muss sorgfältig getroffen werden.

Sie kann als palliative Maßnahme zur Behebung eines Symptoms oder als ein Eingriff zur maximalen Tumoresektion eingesetzt werden. Dabei sollten der Allgemeinzustand der Patientin und die zu erzielende Lebensqualität im Mittelpunkt stehen.

In der Literatur werden unterschiedliche Angaben zum Intervall bis zum Rezidiv nach Primärtherapie und progressionsfreiem Intervall nach sekundärer Therapie angegeben. In jüngsten Analysen von Bristow et al., 2008 mit 2019 Patientinnen von 1983 bis 2007 wird das mediane disease-free interval vor Sekundäroperation mit 20 Monaten angegeben und das mediane Überleben nach einem Rezidiv mit 30,3 Monaten (56). In einer retrospektiven

Arbeit von Zang et al., 2000 wurde bei 60 Patientinnen die Rolle der Sekundäroperation und Einflussfaktoren erarbeitet. Hier zeigte eine optimale Zytoreduktion ein medianes Überleben von 19 Monaten versus 8 Monate bei suboptimal operierten Patientinnen. Das Vorhandensein von Aszites beim Rezidiv zeigte zusätzlich schlechtere Überlebensdaten. Weitere Vorteile waren für das progressionsfreie Intervall  $>12$  Monate zu verzeichnen (59). Shouli et al. haben ebenfalls Einflussfaktoren zum Überleben beim Ovarialkarzinomrezidiv untersucht. Zwischen 2000 und 2008 wurden 240 Patientinnen, die eine Rezidivoperation erhalten haben, untersucht. Wie in den meisten Arbeiten, zeigte sich auch hier der Einfluss des postoperativen Resttumors auf das Überleben. Das mediane Überleben bei R0-Resektion betrug 42,3 Monate, bei einem Resttumor von  $<1\text{cm}$  17,7 Monate und bei einem Resttumor von  $>1\text{cm}$  betrug das mediane Überleben 7,7 Monate (57). Weitere Einflussgrößen waren bei dieser Arbeit Aszites, Platinsensitivität, initiales FIGO-Stadium.

Für die Rezidivchirurgie, die teilweise noch umstritten ist, findet man gute Daten, die den positiven Einfluss einer maximalen Tumorreduktion auch in der Rezidivtherapie darlegen (60). Anhand Literaturrecherchen haben Shih und Chi, 2010 in ihrer Übersichtsarbeit die vorhandenen Daten zusammengefasst.

Dabei zeigte eine Studie mit 32 operierten Patientinnen mediane Überlebensdaten von 20 Monaten bei optimaler Zytoreduktion in der Rezidivoperation, wobei hier optimal mit Resttumoren von kleiner als 1,5cm definiert waren. Patientinnen mit suboptimaler Tumorentfernung zeigten Überlebenszeiten von 5 Monaten.

Zu Überlebensdaten bei dritten und nachfolgenden Rezidivoperationen gibt es wenig Literatur. Auch in dieser Situation hat die maximale Tumorentfernung einen positiven Einfluss auf das Überleben gezeigt. So wurde für Patientinnen mit Tumorrest von weniger als 0,5cm bei der zweiten Sekundäroperation ein medianes Überleben von 36,3 Monaten und bei Resttumoren von  $>0,5\text{cm}$  ein Überleben von 10,6 Monaten beobachtet. Eine Aktualisierung dieser Daten mit weiteren Patientinnen (insgesamt 77 Pat.) zeigte für makroskopisch fehlenden Resttumoren ein medianes Gesamtüberleben von 60,4 Monaten nach dem dritten Rezidiv im Vergleich zu 27,9 Monaten bei Resttumoren  $< 0,5\text{cm}$  und 13,6 Monaten bei  $> 0,5\text{cm}$ .

Es lassen sich noch weniger Daten zu Überlebenszeiten nach vier Rezidiven finden. In einer retrospektiven Studie mit 15 Patientinnen zeigte der postoperative Resttumor von  $<1\text{cm}$  ein medianes Überleben von 34,8 Monaten versus 10,1 Monaten bei einem

Resttumor von >1cm. Beim Lokalrezidiv betrug das Überleben 49,9 Monate und bei disseminierter Metastasierung 19,5 Monate (60).

Aufgrund weniger Daten wird die Rolle der Rezidivchirurgie kontrovers diskutiert. Auch im Hinblick auf Prognosefaktoren und Einflussgrößen sind uneinheitliche Ergebnisse publiziert.

Einigkeit besteht in der Forderung nach prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen, die die Wertigkeit und das Management der Therapiemöglichkeiten in der Rezidivsituation festlegen sollen (59,61,62).

Da sich auch in der Rezidivsituation der Tumor meist im fortgeschrittenen Stadium bemerkbar macht, wird hier die operative Behandlung der rezidierten Patientinnen in ausgewiesenen und spezialisierten Kliniken gefordert.

Einen Zusammenhang zwischen der operativen Erfahrung der Ärzte/Klinik und dem Outcome der Patientinnen konnte retrospektiv dargestellt werden (63).

#### **1.2.1.2 Systemische Therapie des Rezidivs**

Oft ist im Anschluss an die Operation eine erneute Chemotherapie zur Verbesserung des progressionsfreien Intervalls notwendig. Dabei ist jedoch das Ziel die Tumorkontrolle und die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität. Ist eine Operation wegen der Ausdehnung des Tumors bzw. des Allgemeinzustandes der Patientin nicht möglich oder ist das rezidivfreie Intervall kürzer als sechs Monate, kann eine alleinige palliative Chemotherapie mit gutem Ansprechen durchgeführt werden.

Bei einem Rezidiv orientiert sich die Therapie an der Dauer des rezidivfreien Intervalls. Bei Spätrezidiven (12-18 Monate nach Primärtherapie) zeigt die Kombination Platin mit Paclitaxel eine signifikante Überlegenheit gegenüber einer Platin-Monotherapie (ICON-4/AGO-OVAR 2.2) was das krankheitsfreie Intervall und das Gesamtüberleben betrifft (46,64,65). So kann nach einer dreijährigen Remissionsdauer durch eine Second-Line-Chemotherapie erneut mit Paclitaxel/Carboplatin nochmals ein beinahe so lang andauerndes krankheitsfreies Intervall erreicht werden (46). Neben der Re-Induktion mit Carboplatin und Paclitaxel zeigt die Therapie mit Carboplatin und Gemcitabin auch gute Ansprechraten von 47% gegenüber einer Carboplatin Monotherapie mit einem progressionsfreien Intervall von 8,6 Monaten vs. 5,8 Monaten. Weitere ebenso effektive Therapiekombinationen mit jedoch weniger Nebenwirkungen konnte die französische Studiengruppe GINECO für Carboplatin/Caelyx zeigen, die ein medianes Überleben von 32 Monaten und ein progressionsfreies Überleben von 9,4 Monaten erzielen konnten (65). Als platin- und taxanfreie Rezidivtherapie steht für das platinsensible Rezidiv die

Kombination aus Trabectedin (Yondelis) und pegyliertes Doxorubicin (Caelyx) zur Verfügung. Die Auswertung der OVAR-301 Studie zeigte ein medianes Gesamtüberleben von 22,4 Monaten im Vergleich zu 16,4 Monaten im Kontrollarm (66). Wie in der Primärtherapie zeigt Avastin in Kombination mit Chemotherapie auch in der Rezidivtherapie gute Ergebnisse wie die Daten der OCEANS-Studie zeigen. Avastin plus Chemotherapie (Carboplatin/Gemcitabin) gefolgt von Avastin Mono verbessert signifikant das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placeboarm um 4 Monate (12,4 Monate vs. 8,4 Monate) (67).

Ist eine Kombinationstherapie nicht indiziert, kann eine alleinige Platin-Monotherapie durchgeführt werden (64).

Ist das rezidivfreie Intervall kürzer als <6 Monate spricht man von platinresistenten Tumoren. Diese Patientinnen profitieren weder von einer erneuten platinhaltigen Chemotherapie noch von einer erneuten Operation und haben insgesamt eine schlechtere Prognose. Monotherapien mit unterschiedlichen Substanzen (z.B. Etoposid, Paclitaxel, Topotecan, liposomales Doxorubicin) führen zu Ansprechraten von etwa 20% (46). In einer Vergleichsstudie mit Topotecan und Treosulfan an Patientinnen mit Frührezidiv (0-12 Monate) und Rezidiv nach platinhaltiger Reinduktionstherapie konnte mit Topotecan ein signifikant längeres Überleben erzielt werden. Kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zeigte sich jedoch in der Gruppe mit einem Frührezidiv nach 0-6 Monaten. In der Thirdline-Therapie bestand kein Unterschied zwischen beiden Therapieregimen, weshalb sich bei erneuter Progression die Thirdline-Therapie mit Treosulfan wegen der geringeren Nebenwirkungen anbietet (46).

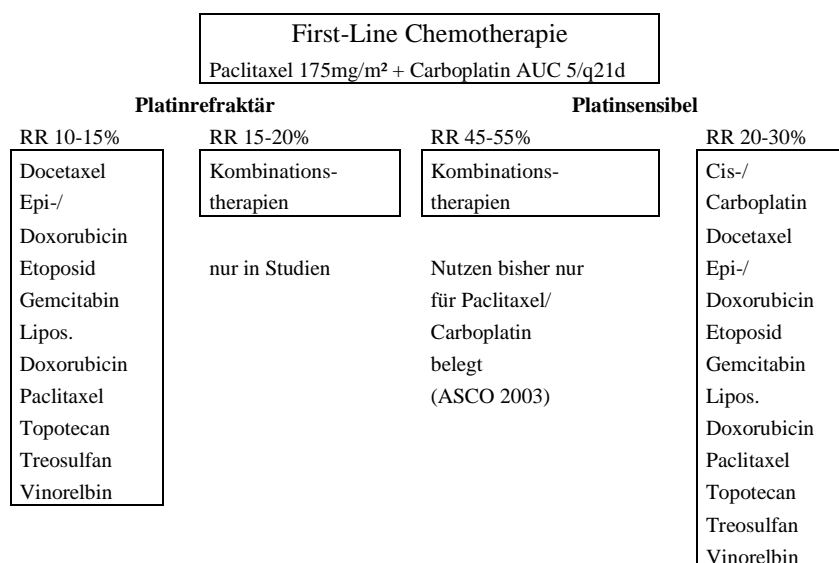


Abbildung 8: Übersicht zu Therapieoptionen beim Ovarialkarzinomrezidiv. RR: Risikoreduktion der Mortalitätsrate (4). (Multimodales Management maligner Ovarialtumoren., 3.3.2.2 Rezidivtherapie, Abb. 7.) (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Sehoul)

### 1.3 Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie

Die intraperitoneale Gabe einer Chemotherapie eignet sich besonders gut beim Ovarialkarzinom, da die Tumorausbreitung sich größtenteils auf die Bauchhöhle beschränkt und dadurch eine zusätzliche lokoregionäre Therapiemöglichkeit bietet.

Es gibt zwei Formen der peritonealen Ausbreitung. Vor der Operation lösen sich Tumorzellen von der serosalen Oberfläche des Tumors, verteilen sich in der abdominalen Flüssigkeit und heften sich an die peritonealen Oberflächen. Die zweite Ausbreitungsform ereignet sich während der Operation, indem durch chirurgische Manipulation Tumorzellen freigesetzt werden (68).

Diese implantieren sich an die peritoneale Oberfläche und zeigen eine hohe Adhäsion an offenen Wundflächen. Durch Fibrinstrukturen werden sie fixiert und im Wachstum durch Wundheilungsfaktoren stimuliert. Tumorzellen können z.B. auch in Darmnähten eingeschlossen werden und können bei verspätet begonnener zytostatischer Therapie nicht mehr erreicht werden. Umso mehr ist es wichtig, die Therapie rechtzeitig zu beginnen.

Bei der intraperitonealen Chemotherapie ist der Effekt auf das Abdomen und die Beckenregion beschränkt. Die Gabe von Zytostatika in die Peritonealhöhle ergibt einen hohen Konzentrationsvorteil, da die Diffusion des Medikaments aus dem Peritoneum langsam vorangeht im Vergleich zu einer hohen Eliminationsrate. Die Chemotherapie wirkt durch direkte Diffusion und hat eine Eindringtiefe von 1,5 bis 2mm. Aufgrund der begrenzten Eindringtiefe bestehen diese hohen Konzentrationen allerdings nur in den obersten Zellschichten des Peritoneums. Bei Erreichen einer Kapillare oder einer Lymphbahn werden die Substanzen abtransportiert.

Eine verlangsamte Aufnahme des Zytostatikums durch die peritoneale Bauchhöhle wird durch Medikamente mit hohem Molekulargewicht erreicht, die eine verlängerte Verweildauer im Bauchraum bewirken und somit eine bessere lokale Exposition bedeuten. Der verlangsamte Übertritt des Medikaments in die Blutbahn führt auch zur verminderten systemischen Wirkung und dadurch zu weniger unerwünschten systemischen Nebenwirkungen.

Während durch die Operation alle makroskopisch sichtbaren Tumore entfernt werden, sollen mit der intraperitonealen Chemotherapie die mikroskopischen und die während der Resektion versprengten Tumorzellen vollständig eradiziert werden.

Neben der Eradikation von Tumorzellen verursachen die Zytostatika eine Gewebsfibrose, die zu einem deutlich geringeren Einstrom von Plasma aus den Tumorzellen und Peritonealgefäßen führen.

Um eine gleichmäßige Verteilung des Zytostatikums in der Bauchhöhle zu erreichen, müssen große Flüssigkeitsmengen (NaCl) in die Bauchhöhle gegeben werden.

Die intraperitoneale zytostatische Behandlung stellt eine Form der dosisdichtintensivierten Therapie dar, da im Vergleich zur konventionellen und intravenösen Therapie deutlich höhere lokale Gesamtdosen erreicht werden können (4,69).

Das Ovarialkarzinom breitet sich in der Regel in der Peritonealhöhle aus und befällt erst mit fortschreitender Erkrankung die pelvinen und paraaortalen Lymphknotenstationen; eine hämatogene Aussaat mit Fernmetastasen ist die Ausnahme (<3 Prozent).

Alle bisher vorliegenden pharmakokinetischen Studien bestätigen den hohen Konzentrationsvorteil einer intraperitonealen Applikation gegenüber einer systemischen Anwendung.

Ziel:

- Steigerung der lokalen Effektivität durch Erhöhung der regionalen Konzentration
- Verminderung systemischer Nebenwirkungen durch Verminderung der systemischen Exposition

Als Voraussetzung für eine intraperitoneale Chemotherapie werden im Allgemeinen ein kleines Tumolvolumen und die freie Verteilungsmöglichkeit im Abdomen angesehen (69). Postoperative Adhäsionen und lokale katheter-assoziierte Toxizitäten schränken in verschiedenen Studien ihre Anwendung ein (4,70).

In einer prospektiv randomisierten Studie, die die intraperitoneale Gabe von Cisplatin mit intravenöser Gabe von Zytostatika verglich, konnte für Patientinnen mit intraperitonealer Gabe des Zytostatikums ein verlängertes Überleben und geringere Nebenwirkung gezeigt werden. Der postoperative Applikationsmodus scheint bei Tumoren, die peritoneale Metastasen bilden, eine besondere Bedeutung zu haben. Deshalb ist die perioperative intraperitoneale Gabe des Zytostatikums für die therapeutische Wirkung entscheidend, und zudem wird dadurch eine gleichmäßige Verteilung im Abdomen erreicht (68).

Alberts et al., 1999 haben in einer prospektiv randomisierten Studie die Effektivität einer solchen Applikationsform bestätigt. Dabei wurde bei Patientinnen mit peritoneal metastasiertem Ovarialkarzinom und minimalem Tumorrest kleiner als 2cm eine Überlegenheit einer intraperitonealen Chemotherapie gegenüber einer alleinigen i.v. Gabe nachgewiesen.

Der mediane Überlebensvorteil einer i.p. Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid und Cisplatin lag bei 8 Monaten gegenüber der i.v. Gabe (49 Monate versus 41 Monate) (71). Dieses konnte auch in einer weiteren groß angelegten Intergroup Studie, die jedoch die Kombination Paclitaxel/Carboplatin einsetzte, gezeigt werden. Dabei betrug das mediane Überleben für den i.p. Arm 28 vs. 22 Monate gegenüber dem i.v. Arm (69).

Eine Möglichkeit zur Wirkungsverstärkung der lokalen Chemotherapie ist durch die Hyperthermie gegeben. Sie erhöht die Penetrationsfähigkeit der Substanz, blockiert Reparaturmechanismen der Tumorzellen und verstärkt die Wirkung der Chemotherapie. Zusätzlich kann eine bestehende Resistenz gegenüber Medikamenten durchbrochen werden (68,72).

### **1.3.1 Datenlage zur intraperitonealen Chemotherapie**

Schon 1950 fanden die ersten Behandlungsversuche des malignen Aszites mit intraperitonealer Chemotherapie statt (73).

Die ersten veröffentlichten Ansätze zur Durchführung einer intraperitonealen Chemotherapie gab es bereits 1964 in Japan. Dabei wurden den Mäusen zur Verhinderung von Lebermetastasen unterschiedliche Medikamente wie Mitomycin C, Chromomycin A3 und Stickstoff-oxid intraperitoneal appliziert.

Die ersten beiden Substanzen zeigten einen deutlichen Effekt bezüglich der Lebensdauer und der Inzidenz der Lebermetastasen (74).

Weitere Anstöße und Überlegungen zur intraperitonealen Chemotherapie lassen sich zunehmend seit 1986 beim Ovarialkarzinom mit operierten und mikroskopischen Resttumoren oder mit hohem intraperitonealem Rezidivrisiko finden, die von dieser Applikationsform profitieren (75). Die zusätzlich wichtige Rolle der direkten Wirkung auf den Tumor im Bauchraum wurde als wirksame und effektive Therapieoption gesehen und die Forderung nach weiteren kontrolliert randomisierten Studien gestellt (76,77).

1996 gab es erste Ergebnisse über Überlebensvorteile für i.p. vs. i.v. Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom. Verschiedene Zytostatika wurden eingesetzt und auf ihre Wirksamkeit und Toxizität untersucht. Zur Anwendung kamen Interferon-alpha 2b (78), Epirubicin (79), Cisplatin (80,84), Carboplatin (81,84), Mitomycin C (82), Adriamycin (83) und Mitoxantron (85,86), um einige zu nennen, die in Kombination mit verschiedenen intravenösen Chemotherapien gegeben wurden.

Durch die Heterogenität des Patientinnenkollektivs, der unterschiedlichen Chemotherapiedosierungen und Protokollen mit unterschiedlichen Substanzen ist eine gezielte Aussage zur Wirksamkeit mit abschließender Empfehlung nicht möglich.

Insgesamt lässt sich jedoch aus der vorhandenen Datenlage schlussfolgern, dass die intraperitoneale Chemotherapie bei ausgewählten Patientinnen eine wirksame Therapieoption darstellt.

Dies gilt sowohl für die adjuvante- als auch für die Rezidivtherapie.

Ansprechraten bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose auf unterschiedliche Zytostatika (nach Hartenstein und Abenhardt):

Verfahren	Dosierung	Erfolgsquote
Carboplatin	200-300 mg/m <sup>2</sup>	40-71%
Mitomycin C	10 mg/m <sup>2</sup>	44-60%
Bleomycin	30-60 mg	36-69%
Cisplatin	90-100mg/m <sup>2</sup>	36-69%
Mitoxantron	10-30mg/m <sup>2</sup>	33-59%
Interferon	5-50 Mio. IE mehrfach	23-69%
5-FU	2000-3000mg	ca. 35%
Radioakt. Isotope		30-50%
Interleukin		ca. 29%

Tabelle 9: Ansprechraten bei Vorliegen einer Peritonealkarzinose auf unterschiedliche Zytostatika Praxis der gynäkologischen Onkologie (Band III, Seite 379 Tab.12.11) (87)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Table 1. Randomized GOG phase III studies with i.p. chemotherapy			
Study	Randomization	n of patients	Hazard ratio (overall survival)
SWOG/GOG 104 [9]	Cisplatin, 100 mg/m <sup>2</sup> i.v.; cyclophosphamide, 600 mg/m <sup>2</sup> i.v.	546	0.72 (0.61–0.96); <i>p</i> = .02
GOG 114/SWOG [10]	Cisplatin, 100 mg/m <sup>2</sup> i.p.; cyclophosphamide, 600 mg/m <sup>2</sup> i.p.	462	0.81 (0.65–1.0); <i>p</i> = .05
GOG 172 [3]	Cisplatin, 75 mg/m <sup>2</sup> i.v.; paclitaxel, 135 mg/m <sup>2</sup> 24-hr i.v.	415	0.71 (0.58–0.97); <i>p</i> = .03
	Carboplatin, AUC 9 i.v. every 28 days × 2; cisplatin, 100 mg/m <sup>2</sup> i.p.; paclitaxel, 135 mg/m <sup>2</sup> 24-hr i.v.		
	Paclitaxel, 135 mg/m <sup>2</sup> 24-hr i.v.; cisplatin, 100 mg/m <sup>2</sup> i.p.; paclitaxel, 60 mg/m <sup>2</sup> i.p. on day 8		

Abbreviations: AUC, area under the concentration–time curve; GOG, Gynecologic Oncology Group; SWOG, Southwest Oncology Group.

Tabelle 10: Randomisierte GOG Phase III Studien mit i.p. Chemotherapien (89)  
(Randomized GOG phase III studies with i.p. chemotherapy, Tab.1, The Oncologist 4/2008.)  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Drei große Studien der Gynecologic Oncology Group (GOG), nehmen Stellung zur intraperitonealen Chemotherapie. Die GOG 104,114,172.

In der GOG 172 (Amstrong et al., 2002) wurde die Standardchemotherapie 6 Zyklen Paclitaxel/Cisplatin i.v. alle drei Wochen mit einer kombinierten

intraperitonealen/intravenösen Chemotherapie Paclitaxel(135mg/m<sup>2</sup> i.v., d1) + Cisplatin(100mg/m<sup>2</sup> i.p., d2) + Paclitaxel(60mg/m<sup>2</sup> i.p., d8) verglichen. Es wurden 415 Patientinnen mit Stadium III eingeschlossen, die postoperativ einen Tumorrest von weniger als 1 cm aufwiesen. Das progressionsfreie Überleben war mit 24,3 Monaten vs. 19,3 Monaten signifikant besser als im i.v. Arm. Das mediane Überleben war im i.p. Arm mit 65,6 vs. 49,7 Monaten in i.v. Arm verlängert (4,88).

Beim intraperitonealen-systemischen Therapiearm kam es zu mehr Grad III/IV Toxizitäten. Es kam zu mehr Knochenmarksuppression, erhöhter Infektionsrate und vermehrt abdominalen Beschwerden.

In der Studie von Alberts et al., 1996 (GOG 104), in der Cisplatin und Cyclophosphamid i.v. und i.p. gegeben wurde, konnte ein Überlebensvorteil von 8 Monaten (49 Monaten vs. 41 Monaten) zugunsten der i.p. Therapie gezeigt werden (71).

In einer weiteren Studie von Markman et al., 2001 (GOG 114) konnte sogar ein Vorteil für das Gesamtüberleben mit der intraperitonealen Chemotherapie von 63 vs. 52 Monaten gezeigt werden (71). Das progressionsfreie Überleben betrug 28 Mon. vs. 22 Monate. Chemotherapie war Cisplatin i.v., Paclitaxel i.v., Carboplatin AUC 9 i.v. und Cisplatin i.p. (69).

Die Studien zeigen eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, teilweise auch des Gesamtüberlebens zugunsten des i.p. Armes. Dabei muss man nur beachten, dass die zu der jeweiligen Zeit bestehenden Standards mit der intraperitonealen Chemotherapie verglichen wurden und diese Standards sich mit der Zeit änderten. Zudem wurden auch im experimentellen (intraperitonealem) Arm mehrere Änderungen vorgenommen, wodurch ein direkter Vergleich immer schwieriger wurde. Aufgrund vieler Variablen in der Studie mit fehlender Vergleichbarkeit, hat sich AGO-OVAR und NOGGO gegen die intraperitoneale Chemotherapie als Standard ausgesprochen und verlangt nach neuen Studien (47).

Insbesondere das Konzept der GOG 172 Studie wird kritisiert, weil sie unterschiedliche Dosierungen im i.p. Arm benutzt haben. Unterschiedliche Verteilung des Patientinnenkollektivs, fehlende Angaben zur Second-Line Therapien, geringe wirkliche numerische Unterschiede, hohe Nebenwirkungsraten und weitere Kritikpunkte führten dazu, dass die i.p. Therapie nicht zum Standard übernommen wurde (47,89).

Die Cochrane Library hat bei ihrer systematischen Übersichtsarbeit zur Wirksamkeit intraperitonealer Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom eine Verlängerung sowohl des progressionsfreien Intervalls als auch des Gesamtüberlebens zeigen können

(HR=0,8; 95%-KI 0,72-0,90) (90). Die Metaanalyse basierte auf insgesamt sechs randomisiert-kontrollierten Studien mit etwa 2000 Patientinnen.

Die intraperitoneale Chemotherapie ist sicherlich für ein definiertes Patientinnenkollektiv ein wichtiger und interessanter Therapieansatz.

### **1.3.2 Intraperitoneale Chemotherapie beim Rezidiv**

Daten zur intraperitonealen Chemotherapie in der Rezidivsituation sind kaum zu finden. Hauptsächlich durch retrospektive Analysen wurde die Wirksamkeit der intraperitonealen Chemotherapie untersucht. Doch die Beurteilung der Effektivität anhand der Analysen birgt gewisse Schwierigkeiten, weil bei der Therapie des Rezidives viel mehr Faktoren zur Therapieentscheidung beitragen (Allgemeinzustand der Patientin, Ablehnung, Wunsch) und zudem nach einer Analyse der AGO Kommission Ovar ca. 50% leitlinienkonforme Therapie erhalten (48). Prospektive Studien mit kleinen Patientinnengruppen erschweren zudem die Aussagefähigkeit und die Allgemeingültigkeit.

Eine von Reichman et al, 1989 veröffentlichte prospektive nicht randomisierte Studie zur intraperitonealen Chemotherapie untersuchte bei 67 Patientinnen die intraperitoneale Anwendung von Cisplatin und Etoposid monatlich über sechs Monate. Dabei konnte auch bei rezidierten Patientinnen ein Ansprechen von 62% gezeigt werden (91). In einer retrospektiven Analyse von Skaznik-Wikiel et al., 2012 wurden im Zeitraum von 2003-2010 56 Patientinnen erfasst, die in der Rezidivsituation während der Operation (67,9% mit optimaler Cytoreduktion) intraperitoneal Chemotherapie erhalten hatten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 10,5 Monate und das mediane Gesamtüberleben betrug 51 Monate (92).

Bijelic et al., 2007 haben in einer systematischen Übersichtsarbeit Daten von 17 Studien zu intraoperativen Chemotherapie während Primär- und Sekundärchirurgie analysiert und dabei ein medianes Gesamtüberleben von 22 bis 54 Monaten (PFS 10 bis 26 Monaten) zeigen können. 7 Studien zeigten, dass Patientinnen mit kompletter Tumorreduktion den besten Benefit hatten (101).

Markman et al., 2009 haben in einer großen retrospektiven Übersichtsarbeit mit ca. 432 Ovarialkarzinompatientinnen den Effekt der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie auch in der Rezidivsituation untersucht (95). Wie in anderen Untersuchungen konnte auch hier eine gute Wirksamkeit der i.p. Therapie aufgezeigt werden mit einem medianen Gesamtüberleben von 28 Monaten (PFS 14 Monate) Ungewiss war auch hier, ob die Verlängerung des PFS und OS in dieser Population ein direktes Ergebnis der Second-line intraperitonealen Behandlung war oder ob es eine

Widerspiegelung des natürlichen Verlaufs dieser Erkrankung mit günstigen Faktoren oder eine Kombination aus beiden darstellt. Deshalb fordern übereinstimmend alle Autoren prospektiv randomisierte Studien, um die Wertigkeit der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie zu definieren und Kriterien und Faktoren zu eruieren, um mit deren Hilfe Patientinnen zu selektieren, die von einer intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie profitieren könnten.

Speziell bei den angewandten Substanzen ist die Sensitivität des Ovarialkarzinoms gegenüber Mitoxantron durch klinische Untersuchungen und Analysen dargelegt worden (85). Markman et al., 1991 haben durch eigene Untersuchungen einen Vergleich zwischen der wöchentlichen und monatlichen intraperitonealen Gabe des Novantron durchgeführt. Durch wöchentliche Gaben in niedriger Dosierung wurden bei etwa gleich bleibender Effektivität weniger Nebenwirkungen festgestellt. 1993 untersuchte er bei 22 Patientinnen die optimale Dosierung mit größeren Volumina und Wirksamkeit des Mitoxantron bei platinrefraktärem Rezidiv (86).

Larusso et al., 1994 behandelten 19 Patientinnen mit Aszites beim Ovarialkarzinomrezidiv, die alle 28 Tage Novantron intraperitoneal erhielten. Dabei konnte eine deutliche Abnahme der Aszitesmenge mit Verbesserung der Lebensqualität bei geringem Nebenwirkungsprofil beobachtet werden (93).

Zusätzlich wurde in einer retrospektiven Analyse von Tanner et al, 2012 festgestellt, dass Patientinnen, die intraperitoneale Chemotherapie erhalten haben, mehr Rezidive im oberen Abdomen und extraabdominellen LK bekommen als Patientinnen die keine i.p. Therapie erhalten haben. Dies zeigt die effektive Wirkung im applizierten Bereich. Patientinnen, die keine i.p. Therapie erhalten haben, entwickeln Rezidive im unteren Abdomen (94).

### **1.3.3 Risiken und Nebenwirkungen einer intraperitonealen Chemotherapie**

Zu den speziell unerwünschten Nebenwirkungen der i.p. Chemotherapie gehören Fieber, Schüttelfrost, Pankreatitis sowie Kurzatmigkeit infolge des erhöhten intraabdominellen Drucks. Durch die chemische Peritonitis besteht Überempfindlichkeit und Abdominalschmerz und führt zum harten Abdomen (96). Eine zu erwartende erhöhte Wundheilungsstörung oder Anastomosenbruch wird in der Praxis selten beobachtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen der i.p. Therapie sind durch das Kathetersystem bedingt, die am häufigsten während der ersten beiden Zyklen auftreten. Blockaden des Kathetersystems treten in 10% der Fälle auf. Verwachsungsbedingt entstandene Pseudozysten können eine gleichmäßige Verteilung des Zytostatikums verhindern und somit bleibt die Wirkung an einigen Arealen aus. Eine Grad 3 und Grad 4 katheterbedingte

Entzündung wird mit 13% angegeben. 20% der Patientinnen entwickeln schwere krampfartige Bauchschmerzen. Schmerzhafte spannende Bauchdecke, Völlegefühl mit konsekutiver Einschränkung der Atmung können die Folgen sein. An seltenere aber schwerwiegende Komplikation wie Darmperforation sollte auch gedacht werden (45). Vergleich der Nebenwirkungen der intraperitonealen und intravenösen Chemotherapie (GOG 172).

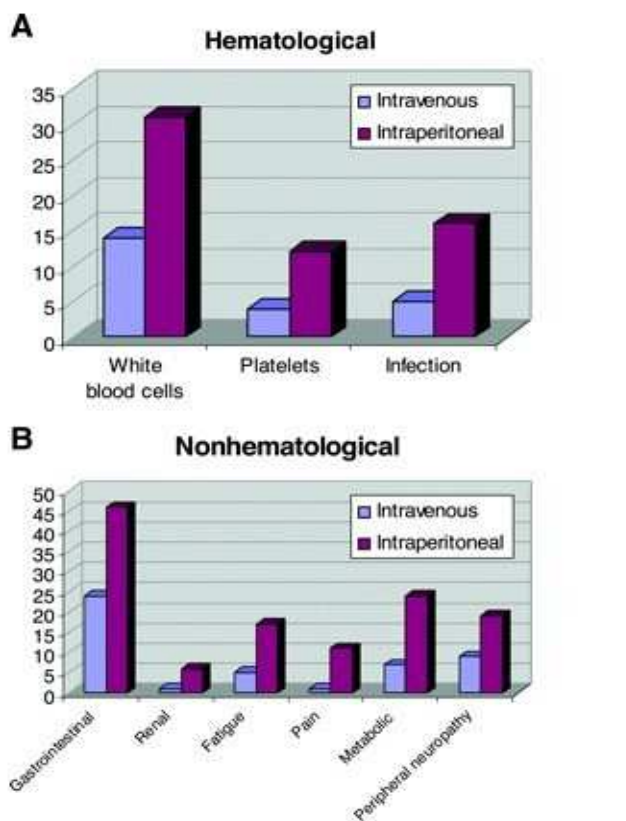


Abbildung 9: The Oncologist 2008 Toxicity in the Gynecologic Oncology Group (GOG) 172 study. (89)  
Figure 1. (A): Hematological toxicities. (B): Nonhematological toxicities  
(Mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

### 1.3.4 Medikamentenspezifische Nebenwirkungen

#### *Cisplatin:*

Nierentoxizität, die dosisabhängig und kumulativ ist. Ototoxizität, Myelosuppression, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall und periphere Neuropathie.

#### *Mitomycin:*

Übelkeit, Erbrechen, Myelosuppression (drei bis vier Wochen nach Gabe) Pneumonitis und Niereninsuffizienz. Bei i.p. Gabe gelegentlich Vernarbungen der Peritonealoberfläche und spontane Fistelbildungen beobachtet. Bei Gesamtdosen über 100mg besteht die Gefahr

eines hämolytisch urämischen Syndroms mit fatalen Komplikationen, weshalb Dosen unter 100mg eingehalten werden sollten

*Mitoxantron intraperitoneal:*

In den Untersuchungen konnte für Mitoxantron, das intraperitoneal appliziert wurde, eine verlängerte Verweildauer in der Peritonealhöhle und eine verlangsamte systemische Freisetzung gezeigt werden. Auch die rasche Elimination aus dem Blutkreislauf zeigt, dass Mitoxantron sich gut für die intraperitoneale Anwendung eignet. Sowohl in vitro als auch in vivo zeigt das Medikament gute zytostatische Effekte beim Ovarialkarzinom.

Bei zusätzlich geringer lokaler Toxizität erfüllt diese Substanz damit die Grundvoraussetzungen für eine intraperitoneale Anwendung (97).

In einer Übersichtsarbeit haben Schmid et al. beim progredienten Ovarialkarzinom mit rezidivierender Aszitesbildung die palliative intraperitoneale Gabe von Mitoxantron auf Wirkung und Nebenwirkung untersucht. Es wurden bei 14 Pat. mit ursprünglichem FIGO-Stadium III und IV nach Operation, Chemotherapie, teilweise Strahlentherapie und zum Teil auch nach bereits erfolgter i.p. Therapie mit Cisplatin, Epirubicin und 5-FU (2 Pat) die intraperitoneale Applikation von Mitoxantron durchgeführt. Bei den 14 Pat. wurde 31x Mitoxantron appliziert. Die Einzeldosen betragen 10-30mg Mitoxantron. Die durchschnittliche Gesamtdosis betrug 50mg pro Pat. Es zeigte sich eine dosisabhängige Reduktion der Aszitesmenge nach der 3. Gabe.

Es konnte eine effektivste Einzeldosis mit 30mg ermittelt werden. Das Gesamtüberleben betrug durchschnittlich 3,7 Monate nach der ersten Applikation. Bei den Nebenwirkungen handelte es sich um 23x peritoneale Reizzustände, 2x Erbrechen, 1x Subileus und 2x Verschlechterung um einen WHO-Hämatoxizitätsgrad (98).

Bei den 14 Pat. stellt die intraperitoneale Applikation von Mitoxantron eine effektive und nebenwirkungsarme palliative Maßnahme beim progredienten Ovarialkarzinom mit rezidivierender Aszitesbildung dar (98).

Bereits 1988 haben Werner A. et al. bei 23 Patientinnen, die intraperitoneal Mitoxantron bzw. Mitomycin erhalten haben, die Nebenwirkungen analysiert und dabei akzeptable Ergebnisse herausstellen können (99).

## **2 Fragestellung**

Der Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie sowohl beim primären als auch beim rezidivierten Ovarialkarzinom ist noch nicht endgültig geklärt.

In den Publikationen findet man verschiedene Chemotherapien, die intraoperativ intraperitoneal zur begleitenden systemischen Chemotherapie verabreicht wurden, mit diskrepanten Ergebnissen. Gründe dafür sind unterschiedliche Patientinnenkollektive mit verschiedenen Therapiekombinationen sowohl bei intraperitonealer als auch systemischer Chemotherapie. Die Ergebnisse reichen von Verlängerung des rezidivfreien Überlebens bis zu keiner signifikanten Verbesserung. Auch hinsichtlich der damit verbundenen Toxizitäten ist die Datenlage heterogen.

Ziel dieser Untersuchung ist es, zu überprüfen, welchen Einfluss die intraoperativ intraperitoneale Verabreichung von Novantron beim rezidivierten Ovarialkarzinom auf das rezidivfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben der Patientinnen hat. Zusätzlich zur Wirksamkeit wird die Verträglichkeit des Medikaments ausgewertet, welche einen wichtigen Stellenwert in der palliativen Behandlung der Krebserkrankung darstellt.

Untersucht werden soll, ob für die Patientinnen bei akzeptabler Toxizität einer intraperitonealen Chemotherapie ein Überlebensvorteil gezeigt werden kann. Als Vergleich werden Überlebensdaten aus den Literaturangaben genommen, die ohne intraoperativer Novantroninstillation operiert wurden und/oder Chemotherapie erhalten haben.

### 3 Material und Methoden

Für die Beurteilung der genannten Fragestellung wurden die Patientinnendaten der Frauenklinik der Helios Kliniken in Krefeld ausgewertet.

In dem Zeitraum von 1999–2005 wurden aus den behandelten Patientinnen 25 Patientinnen, die an einem Ovarialkarzinom erkrankten und während der Rezidivoperation intraperitoneal Novantron erhielten, ausgewählt und ausgewertet.

Zur Erstellung eines Kriterienkatalogs wurde zuerst die Datenbank durchforstet, und Einflussfaktoren definiert, die eine Relevanz auf die Krankheitsentstehung und den Krankheitsverlauf haben.

Ausgewählte Patientinnenkriterien waren Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, Gewicht, Graviddität, Parität, Menopausenstatus, familiäre Belastung, Hormoneinnahme, Tumorstadium bei Diagnosestellung, Histologie, Grading, Operabilität, Resttumor, Art der Chemotherapie, Zeitintervall bis zum Rezidiv, Art des Rezidivs (lokal oder diffus), Aszites, Resttumor, Novantroninstillation, Second-Line Chemotherapie, Zeitintervall bis zum erneuten Rezidiv oder Progress, anschließende Operationen mit Novantroninstillation, Entwicklung weiterer Karzinome, Nebenwirkungen und Überlebenszeiten.

Voraussetzung für die Aufnahme eines Datensatzes in die Untersuchung waren: Ovarialkarzinomrezidiv, Rezidivoperation mit Applikation von Novantron. Dosierung (40mg), Dauer (72h). Während der Operation wurde eine 27-Silicon-Drainage in den Unterbauch gelegt. Nach Verschluss der Bauchdecken wurde über die liegende Drainage 40mg Novantron in 250ml NaCl in den Bauchraum instilliert. Diese wurde abgeklemmt für 72h belassen und anschließend wieder abgelassen.

Die Daten wurden retrospektiv anhand der Operationsberichte und anhand der Krankengeschichten erhoben und in einer Tabelle eingetragen. So war der Krankheitsverlauf jeder einzelnen Patientin in der Tabelle abgebildet. Aufgrund der überschaubaren Patientinnenzahl konnten einzelne Kriterien und Einflussgrößen in Bezug auf Krankheitsverlauf und Überleben ausgewertet und in übersichtlichen Tabellen dargestellt werden. In diesem Zusammenhang wurde der Effekt der intraoperativ intraperitoneal verabreichten Chemotherapie auf den Verlauf der Erkrankung untersucht und mit den Daten aus Literaturangaben verglichen.

Die Nachsorgeuntersuchungen wurden mit den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen gemeinsam durchgeführt. Mit einem Fragebogen wurde Rezidivsituation, Progress und Überleben abgefragt.

# HELIOS Klinikum Krefeld

Akademisches Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



HELIOS Klinikum Krefeld  
Lutherplatz 40 • D-47805 Krefeld

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Friedrich  
Oberarzt: Dr. med. D. Salehin

Brustzentrum  
Onkologische Schwerpunktambulanz  
Perinatologisches Zentrum Level I  
UNICEF „Babyfreundliches Krankenhaus“  
Endometriosezentrum Niederrhein Stufe I  
Kontinenzzentrum

Tel. +49-2151-32-22 01  
Fax +49-2151-32-22 20  
darius.salehin@helios-kliniken.de  
www.helios-kliniken.de

## Verlaufsbeobachtung - Gynäkologisches Krebszentrum

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

als betreuende/r Ärztin/Arzt der Patientinnen des Zentrums für Gynäkologische Onkologie des HELIOS-Klinikums Krefeld möchten wir Sie bitten einige Fragen zu dem Verlauf der Erkrankung Ihrer Patientin zu beantworten.

Wir werten diese Fragebögen aus, um eine Verlaufsbeobachtung durchführen zu können.

Anbei finden Sie einen **Fragebogen**, der uns hilft, die hohe Behandlungsqualität in unserem Zentrum für Gynäkologische Onkologie zu erhalten und weiter zu verbessern. Bitte nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit und **faxen** uns den ausgefüllten Fragebogen.

Ihre Antwort leistet einen wesentlichen Beitrag in der Optimierung der Therapie bei Gynäkologischen Krebserkrankungen. Wir bedanken uns herzlich für Ihre Mithilfe und verbleiben mit den besten kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. M. Friedrich  
Direktor der Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe

Dr. med. D. Salehin  
Oberarzt der Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe

Träger: HELIOS Klinikum Krefeld GmbH • Registergericht Amtsgericht Krefeld HRB Nr. 5707  
Aufsichtsratsvorsitzender: Gregor Kathstede  
Geschäftsführer: Hans Walter Singer, Reiner Micholka, Karin Gräppi  
Ärztliche Leitung: Prof. Dr. med. Elmar Berendes

**HELIOS** Klinikum Krefeld

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf

**Auswertungsbogen Ovarialkarzinom - Verlaufsbeobachtung**

**Name:** \_\_\_\_\_

**Vorname:** \_\_\_\_\_

**Geb.datum:** \_\_\_\_\_

**Diagnose:** \_\_\_\_\_

**FA:** \_\_\_\_\_

**Datum der letzten Untersuchung/Konsultation:** \_\_\_\_\_

<b>Rezidivverdacht:</b>	ja	nein	unbekannt
Lokalrezidiv	ja	nein	
Lymphknotenrezidiv	ja	nein	
Fernmetastasen:	ja	nein	
• Lunge	ja	nein	
• Leber	ja	nein	
• Sonstige	ja	nein	
<b>Nachweis durch:</b>			
Tastbefund	ja	nein	
Zytologie	ja	nein	
Ultraschall	ja	nein	
Röntgen	ja	nein	
CT/MR	ja	nein	
Histologie	ja	nein	

Behandlung in anderen Krhs erfolgt	ja, Abteilung:	nein	unbekannt
Wegen Operation	ja, welche:	nein	unbekannt
Wegen Strahlentherapie	ja, welche	nein	unbekannt
Wegen Chemotherapie	ja, welche	nein	unbekannt
Patientin verstorben	ja Todestag: Todesursache:	nein	unbekannt
Anmerkungen:			

## 4 Ergebnisse

Es wurden 25 Patientinnen mit Ovarialkarzinomrezidiv im Zeitraum von 1996 bis 2011 ausgewertet, die während der Operation intraperitoneal Novantron erhalten hatten.

### 4.1 Charakterisierung des Patientinnenkollektivs

Parameter	beschreibende Statistik				
	n	mean $\pm$ SEM	Median	Minimum	Maximum
Gewicht (kg)	15	73,8 $\pm$ 11,1	75	52	90
Größe (cm)	14	165,6 $\pm$ 6,7	164	156	182
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	14	27,6 $\pm$ 4,2	28,2	18,4	33,9
Alter b. Eintritt Menarche (J)	16	12,9 $\pm$ 1,2	13	11	15
Alter b. Eintritt Menopause (J)	13	50,9 $\pm$ 3,1	50	45	59
Alter bei 1. Operation (J)	25	56,7 $\pm$ 10,3	58	36	81

Tabelle 11: Körpermaß, Gewicht, BMI, Menarchen-/Menopausenalter im Gesamtkollektiv  
n= Anzahl der Patientinnen. Bei einigen Patientinnen fehlten die Angaben zu den Parametern

Parameter	n	%
<b>Anzahl Schwangerschaft (n=24)</b>		
- keine Schwangerschaft	4	16,7
- bis 3 Schwangerschaften	17	70,8
- über 3 Schwangerschaften	3	12,5
<b>Parität (n=24)</b>		
- Nullipara	5	20,8
- bis 3 Paritäten	17	70,8
- über 3 Paritäten	2	8,4
<b>Hormonelle Kontrazeptiva (n=24)</b>		
- unbekannt	10	41,6
- ja	7	29,2
- nein	7	29,2
<b>fam. TU-Belastung (n=21)</b>		
- keine Belastung	12	57,1
- Mamma-Ca	1	4,8
- sonstige Ca	5	23,8
- Mamma+sonst. Ca	3	14,3

Tabelle 12: Häufigkeit von Schwangerschaften, Parität, hormoneller Kontrazeption und familiärer Tumorbelastung im Gesamtkollektiv

Parameter	n	%
<b>Histologie (n=25)</b>		
- serös/papillärer Tumor	19	76
- muzinöser Tumor	1	4
- Adenokarzinom	2	8
- Granulosazelltumor	2	8
- ohne Angaben	1	4
<b>T-Klassifikation (n=25)</b>		
- pT1a	4	16,0
- pT2c	1	4,0
- pT3a	2	8,0
- pT3b	5	20,0
- pT3c	12	48,0
- pT4	1	4,0
<b>N-Klassifikation (n=25)</b>		
- pNx	16	64,0
- pN0	7	28,0
- pN1	2	8,0
<b>M-Klassifikation (n=25)</b>		
- cM0	23	92,0
- cM1	2	8,0
<b>Lymphangiosis carcinomatosa (n=22)</b>		
- pL0	19	86,4
- pL1	3	13,6
<b>Hämangiosis carcinomatosa (n=24)</b>		
- pV0	24	100
- pV1	-	-
<b>FIGO-Stadium (n=25)</b>		
- FIGO 1	4	16
- FIGO 2	1	4
- FIGO 3	19	76
- FIGO 4	1	4
<b>Grading (n=22)</b>		
- G1	1	4,5
- G1-2	2	9,1
- G2	10	45,5
- G2-3	4	18,2
- G3	5	22,7
<b>Grad der Tumorresektion (n=22)</b>		
- R0-Resektion	9	40,9
- R1-Resektion	9	40,9
- R2-Resektion	4	18,2

<sup>1)</sup> muzinös, Borderline-Adeno-Ca, Granulosazelltyp

Tabelle 13: Histologie, TNM, pL, pV, FIGO, Grading und Resektionsweise

Parameter	beschreibende Statistik				
	n	mean $\pm$ SEM	Median	Minimum	Maximum
CA 12-5 (kU/l)	15	313,7 $\pm$ 306	172	8,3	1033
CEA (ng/ml)	13	2,6 $\pm$ 4,3	0,8	0,5	16,2

Tabelle 14: Tumormarker (präoperativ)

## 4.2 Alter

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren die jüngste Patientin 36 Jahre und die älteste Patientin 81 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 56 Jahre (Median: 58 Jahre).

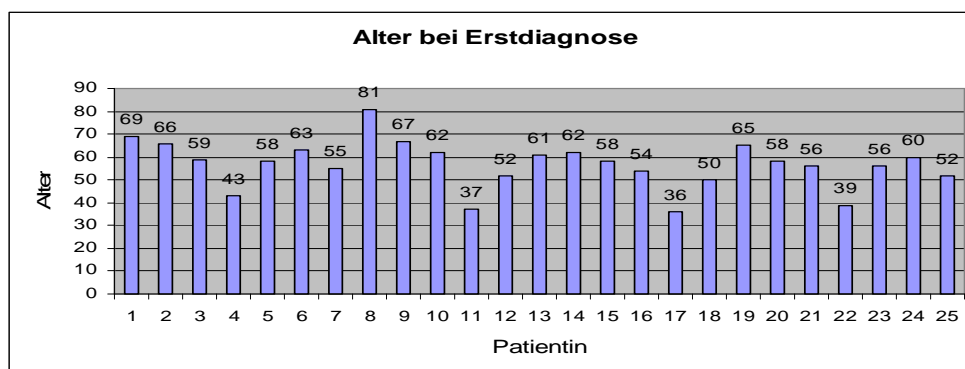


Abbildung 10: Altersverteilung bei der Erstdiagnose des Ovarialkarzinoms

## 4.3 Menopausenstatus

Bei der Diagnosestellung waren vier Frauen prämenopausal (16%) und 21 Frauen postmenopausal (84%).

## 4.4 Parität

Bis zu drei Kinder hatten 17 der 25 Frauen (68%), 2 Frauen hatten mehr als 3 Kinder (8%) und fünf Frauen hatten gar keine Kinder (20%).

## 4.5 Hormontherapie

Eine Hormonersatztherapie (HRT) hatten 6 Frauen angegeben (24%), 12 Pat. nahmen keine HRT (48%) und bei weiteren 7 Pat. gab es keine Angaben dazu.

## 4.6 Familiäre Belastung

Eine familiäre Belastung mit Mamma-Ca lag bei 4 Patientinnen vor (16%).

9 Pat. hatten andere Malignome (36%). Bei 12 Patientinnen (48%) war die Familienanamnese unauffällig.

## 4.7 Erstsymptome

Auch bei unserem Patientinnenkollektiv erfolgte die Diagnosestellung durch klinische Symptomatik wie Unterbauchschmerzen, Leibesumfangszunahme (56%). Aszites kam in zehn Fällen vor (40%).

## 4.8 Histologie

Bei der Histologie haben wir folgende Aufteilung:

Bei 22 Patientinnen handelte es sich um epitheliale Tumore (88%). Darunter 19 serös und/oder papillärer Typ, ein muzinöses Karzinom und zwei Histologien ohne genaue histomorphologische Zuordnung des Adenokarzinoms. Zwei Keimstrangstromatumore (Granulosazelltumore) (8%) und ein Tumor mit fehlender Angabe (4%). (Bei einer Patientin fehlte die auswärtige Histologie)

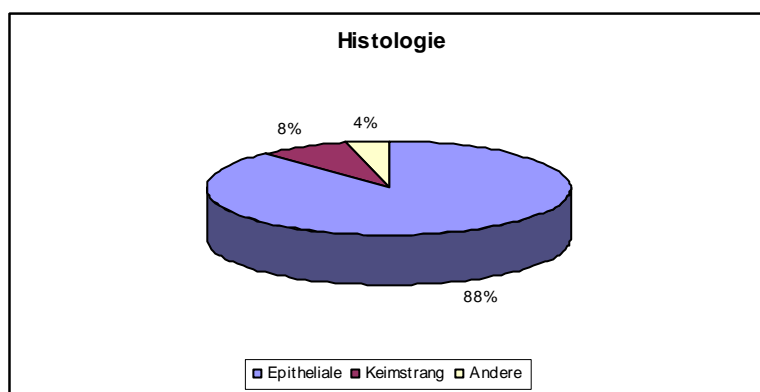


Abbildung 11: Verteilung der Histologie

## 4.9 Grading

Beim Grading handelte es sich meistens um G2 und G3 Tumore (21 Pat. (84%)).

In 3 Fällen waren es ein G1 Tumor (12%). In zwei Fällen war keine Angabe zum Grading zu finden.

## 4.10 Verteilung der FIGO-Stadien

FIGO	Anzahl	%
Stadium I	4	16%
Stadium II	1	4%
Stadium III	19	76%
Stadium IV	1	4%

Tabelle 15: Verteilung der Tumorstadien

Das Ovarialkarzinom wird hauptsächlich im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, so auch bei unserem Patientinnenkollektiv.

#### 4.10.1 Überleben in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Das Tumorstadium bei Diagnosestellung ist ein wichtiger Prognosefaktor. 20 Patientinnen (80%) hatten bei der Diagnosestellung ein FIGO-Stadium III/IV.

Diesen hohen Prozentsatz an fortgeschrittener Erkrankung bei Primärdiagnose des Ovarialkarzinoms findet sich auch in der gängigen Literatur, weil das Ovarialkarzinom erst spät Symptome zeigt. Die Verteilung der Überlebensdaten unserer Patientinnen in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium ist in der Tabelle 16 dargestellt.

FIGO	n	Medianes rezidivfreies Überleben bis zum 1.Rezidiv (Monate)	Medianes GÜ (Monate)
I	4	116	179,5
II	1	Kontaktverlust	Kontaktverlust
III	19	11	51
IV	1	17	30

Tabelle 16: GÜ und rezidivfreies Überleben (bis zum 1. Rezidiv) in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Im FIGO-Stadium I konnte ein mittleres Gesamtüberleben von 137,25 Monaten (Medianes GÜ: 179,5 Monate), im FIGO-Stadium III von 55,79 Monaten (Medianes GÜ: 51 Monate) und FIGO IV Stadium 30 Monaten beobachtet werden.

Eine Patientin hatte ein FIGO-Stadium II, bei der nach dem 1. Rezidiv der Verlauf wegen Kontaktverlust nicht mehr zu verfolgen war.

Eine Patientin mit FIGO IV zeigte ein rezidivfreies Überleben von 17 Monaten bei einem Gesamtüberleben von 30 Monaten.

#### GÜ-Zeit nach 1. OP in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Kaplan-Meier-Test für mittleres post. Überlebenszeit (Mon.) nach 1. Operation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Log-Rank = 9,13; p = 0,0104

FIGO I (n=4): 159,5 ± 36,1 (95%-CI: 88,7 - 230,3)

FIGO III (n=19): 57,0 ± 7,0 (95%-CI: 43,2 - 70,8)

FIGO IV (n=1): 30 ± 0 (95%-CI: 30 – 30)

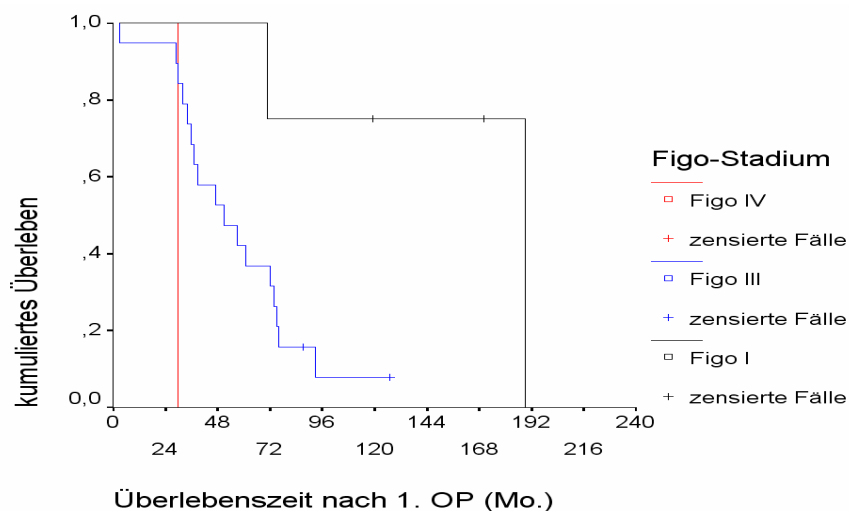


Abbildung 12: Kumulierte Überlebensrate bzw. Überlebenszeit nach 1. Operation in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Die postoperative Überlebenszeit ist bei Patientinnen mit FIGO I signifikant am längsten, gefolgt von FIGO III und IV. Allerdings ist die Aussagekraft gering, da in FIGO IV nur 1 Patientin vorhanden war.

#### 4.11 Primäroperation und Tumorrest (ohne Komplettierungsoperation)

Alle Patientinnen wurden primär operiert. 10 Frauen konnten R0 reseziert werden (40%), 9 Frauen hatten eine R1-Resektion (36%) und sechs Frauen eine R2-Resektion (24%).

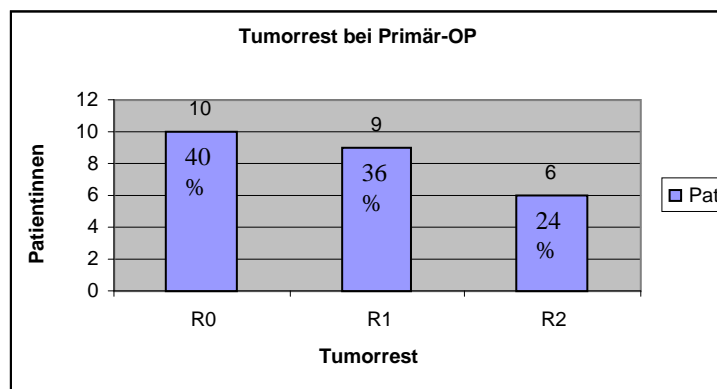


Abbildung 13: Verteilung des postoperativen Resttumors bei der Primäroperation

GÜ-Zeit nach 1. OP in Abhängigkeit von Tumorresektion (R-Status)

Kaplan-Meier-Test für mittleres post. Überlebenszeit (Mon.) nach 1. Operation in Abhängigkeit vom Resektionsstatus

Log-Rank = 7,20;  $p = 0,0273$

R0 (n=10):  $119,4 \pm 23,4$  (95%-CI: 73,6 - 165,2)

R1 (n=9):  $52,0 \pm 7,0$  (95%-CI: 38,3 - 65,7)

R2 (n=6):  $41,2 \pm 10,4$  (95%-CI: 20,7 - 61,6)

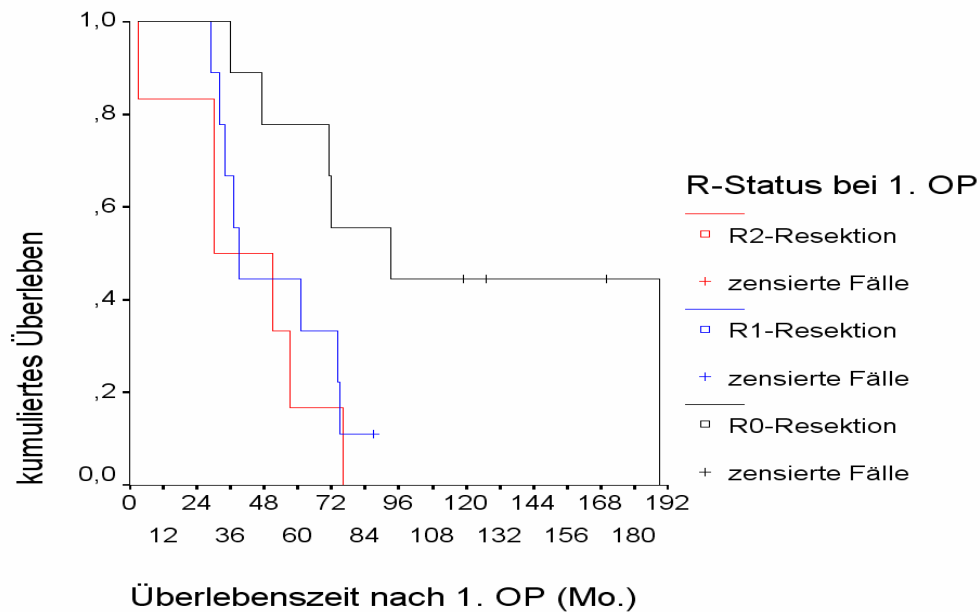


Abbildung 14: Kumulierte Überlebensrate bzw. Überlebenszeit nach 1. Operation in Abhängigkeit vom Resektionsstatus bei 1. Operation (Ohne Komplettierungs/Intervall-OP)

Die postoperative Überlebenszeit war bei Patientinnen mit R0-Resektion am längsten und bei R2-Resektion am kürzesten. Der Unterschied ist signifikant.

#### 4.11.1 Tumorrest bei der Primärtherapie im Bezug auf FIGO-Stadium

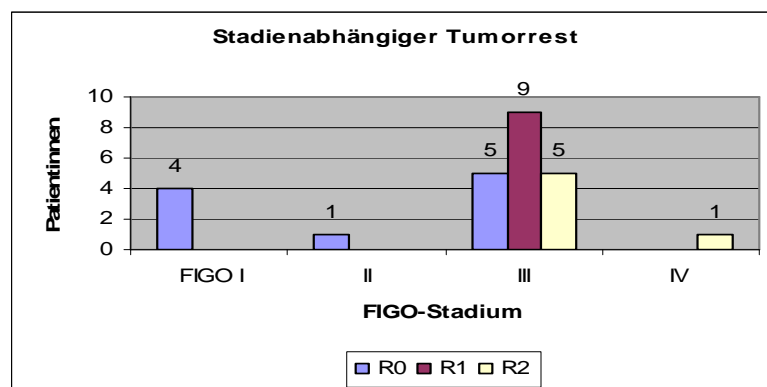


Abbildung 15: Darstellung des Tumorrestes in Abhängigkeit zum FIGO-Stadium

Bei unserem Patientinnenkollektiv hatten vier Frauen ein FIGO-Stadium I und wurden bei der Primäroperation R0 reseziert.

Eine Patientin mit FIGO-Stadium II und R0-Resektion entwickelte bereits nach einem Monat nach adjuvanter Chemotherapie ein Rezidiv. Der weitere Verlauf war wegen Umzug nicht mehr zu eruieren.

Die Diagnose eines Ovarialkarzinoms im Stadium FIGO III wurde bei 19 Frauen gestellt.

5 Frauen konnten R0, 9 Frauen R1 und 5 Frauen R2 reseziert werden. Eine Patientin mit FIGO-Stadium IV hatte eine R2-Resektion.

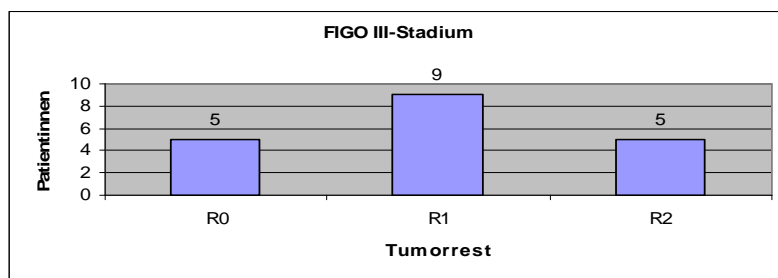


Abbildung 16: Verteilung des Tumorrestes im FIGO-Stadium III.

Acht Frauen im FIGO-Stadium III wurden einer Intervalloperation unterzogen. Dabei konnte bei sechs Patientinnen eine R0-Resektion nach der Chemotherapie erzielt werden. Bei einer Patientin wurde der Tumorrest von R2 auf R1 reduziert und bei der letzten blieb es bei R2-Resektion.

Eine Patientin im FIGO-Stadium IV wurde nach der Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol auch einer Komplettierungsoperation unterzogen und konnte R0 reseziert werden.

Nehmen wir das Ergebnis der 2. Operation noch dazu, ergibt sich folgende Verteilung des Tumorrestes im Bezug auf das FIGO-Stadium:

Primärtherapie: Tumorrest nach Primär- und Intervalloperation:

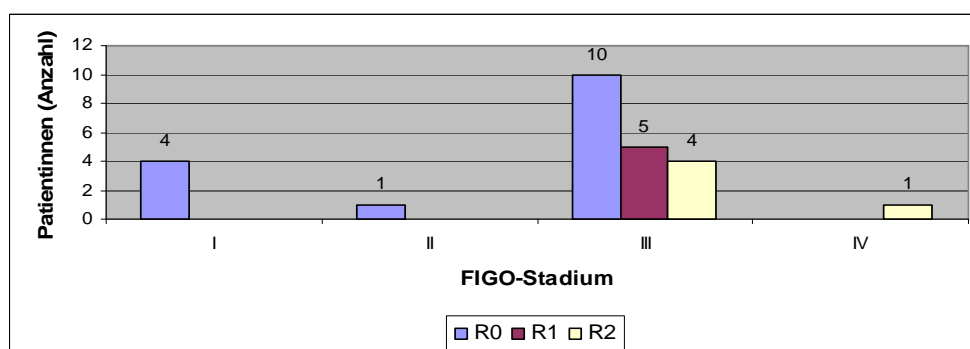


Abbildung 17: Resttumor in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium nach Komplettierungsoperation bei der Primärtherapie

Die Abbildung 17 zeigt die Verteilung des Tumorrestes in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium. Alle früheren Stadien konnten R0 reseziert werden. In höheren Stadien ist zu beobachten, dass trotz ausgedehntem und fortgeschrittenem Tumorbefall eine R0 Resektion sehr gut möglich war. Durch die Intervalloperation konnte sogar der Anteil der R0-Resektionen verdoppelt werden.

#### 4.12 Primäroperation und Novantroninstillation

Insgesamt haben 12 Frauen bereits bei der Primärtherapie i.p. Chemotherapie (Novantron) erhalten (48%). Von 12 Patientinnen erhielten 11 Patientinnen (91%) im FIGO-Stadium III

und 1 Patientin (8,3%) im FIGO-Stadium II Novantron. Zusammen mit der Komplettierungsoperation konnte als Endergebnis insgesamt 6x eine R0-Resektion (33,3%), 3x R1-Resektion (25%) und 3x R2-Resektion (33,3%) erreicht werden. Während der Intervall- bzw. Komplettierungsoperation hatten drei Frauen erneut und drei Frauen erstmalig Novantron erhalten.

Somit hat unser Patientinnengut auch bereits in der Primärtherapie intraoperativ intraperitoneal Novantron erhalten.

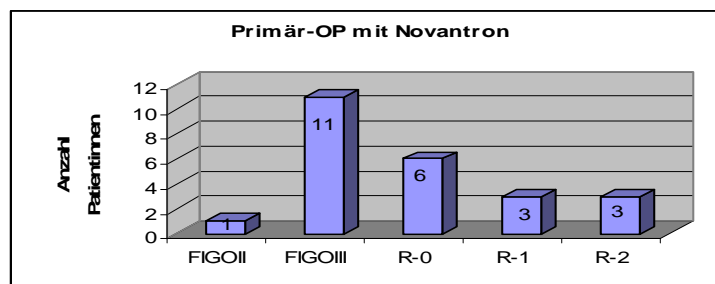


Abbildung 18: FIGO-Stadium und Resttumor bei Primär-OP mit Novantron

GÜ-Zeit nach 1. OP in Abhängigkeit von Novantron-Gabe bei 1. OP

Kaplan-Meier-Test für mittleres post. Überlebenszeit (Mon.) nach 1. Operation in Abhängigkeit von Novantrongeabe

Log-Rank = 0,14; p = 0,7113

keine Nov.-Gabe (n=12):  $84,8 \pm 19,2$  (95%-CI: 47,2 - 122,5)

ja, Nov.-Gabe (n=12):  $62,5 \pm 10,2$  (95%-CI: 42,5 - 82,5)

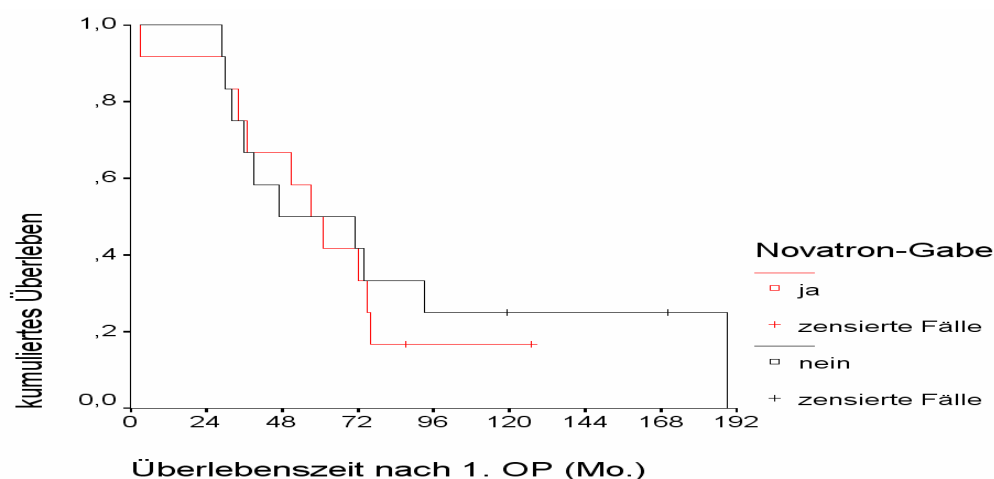


Abbildung 19: Kumulierte Überlebensrate bzw. Überlebenszeit nach 1. Operation in Abhängigkeit von Novantrongeabe bei 1. Operation

Die Novantrongeabe bei der 1. Operation führte zu keiner signifikant veränderten Gesamtüberlebenszeit. Diese Schlussfolgerung ist jedoch kritisch zu bewerten, weil die Patientinnen nacheinander mehrfach entweder Rezidive oder keine Rezidive entwickelten,

die wiederum operiert und zum Teil wieder mit Novantron behandelt wurden. Man müsste eigentlich eine Selektion der Patientinnen vornehmen.

Der vergleichende Einfluss einer intraperitonealen Novantroninstillation während der Primäroperation auf das progressionsfreie Intervall konnte für FIGO-Stadium III wegen der im Verhältnis größeren Fallzahl dargestellt werden.

Resttumor	Pat.	i.p. Nov	Kein Nov	Rezidiv	Rezidiv	mittl. DFS	median. DFS					
	19	11	8	Monate	Monate	Monate	Monate					
R0	10	5	5	11		42	22					
				36								
				127								
				14								
				22								
										8	14,2	6
										51		
										5		
										6		
										1		
R1	6	3	3	10		9,6	10					
				18								
				1								
										14	15,3	14
										22		
										10		
R2	3	3		3		4,3	3					
				9								
				1								

Tabelle 17: DFS in Abhängigkeit vom Resttumor und Novantroninstillation im FIGO-Stadium III bei der Primäroperation.

Von 10 Patientinnen mit FIGO III und R0-Resektion erhielten die Hälfte i.p. Novantron während der Primäroperation und die Hälfte kein Novantron. Ein medianes rezidivfreies Intervall von 22 Monaten konnte für Patientinnen mit Novantrongabe beobachtet werden vs. 6 Monate ohne Novantrongabe.

Bei 6 Patientinnen mit R1-Resektion erhielten die Hälfte i.p. Novantron mit krankheitsfreiem Intervall von 10 Monaten vs. 14 Monaten ohne i.p. Therapie. Bei R2-Resektion erhielten alle 3 Patientinnen Novantron während der Operation und zeigten ein medianes krankheitsfreies Intervall von 3 Monaten.

Betrachtet man das krankheitsfreie Intervall in Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor, zeigte sich für Patientinnen mit maximaler Tumorreduktion und intraperitonealer Novantronapplikation ein längeres rezidivfreies Intervall. Somit war bei Patientinnen mit FIGO III, R0-Resektion und i.p. Novantrongabe ein medianes DFS von

22 Monaten, bei R1-Resektion und Novantron 10 Monate und bei R2-Resektion mit Novantrongeabe 3 Monaten zu beobachten.

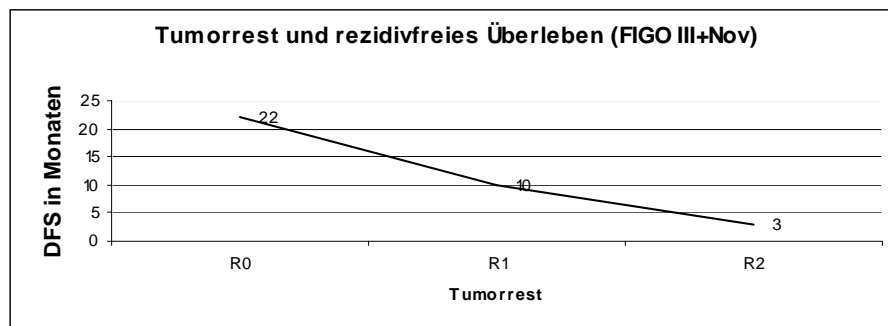


Abbildung 20: DFS in Abhängigkeit vom Tumorst. FIGO-Stadium III mit i.p. Novantrongeabe

Die Abbildung zeigt den Zusammenhang des Überlebens in Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor bei unseren Patientinnen im FIGO-Stadium III mit i.p. Therapie (Novantron). Eine deutliche Verlängerung des rezidivfreien Überlebens ist bei R0-Resektion zu beobachten.

#### 4.13 Postoperative Chemotherapie

Die adjuvante Standardtherapie mit Carboplatin/Taxol haben 15 Patientinnen erhalten (60%). 2 Pat. erhielten aufgrund ihres hohen Alters Carboplatin-Mono (8%).

5 Pat. (20%) haben eine andere Chemotherapie wie z.B. PC und einmal FEC erhalten.

Adjuvante Chemotherapie	Anzahl
Carboplatin/ Taxol	15 (60%)
Carboplatin Mono	2 (8%)
PC o. FEC	5 (20%)

Tabelle 18: Anzahl und Art durchgeführter adjuvanter Chemotherapien.

GÜ-Zeit nach 1. OP in Abhängigkeit von Chemotherapie bei 1. OP

Durch die Heterogenität der Chemotherapieverfahren, kommt es zu einer starken Zersplitterung des Datensatzes. Es musste aus statistischen Gründen deshalb eine 2-Gruppen-Einteilung (TC/TC-OVAST versus alle anderen Chemotherapien (Carbo-Mo, FEC, PC, andere CTX) vorgenommen werden.

Kaplan-Meier-Test für mittleres post. Überlebenszeit (Mon.) nach 1. Operation in Abhängigkeit von CTX-Gabe

Log-Rank = 0,0; p = 0,9934

TC/TC-OVAST (n=17):  $63,8 \pm 8,1$  (95%-CI: 48,0 - 79,7)

alle anderen CTX (n=6):  $72,0 \pm 26,7$  (95%-CI: 19,7 - 124,3)

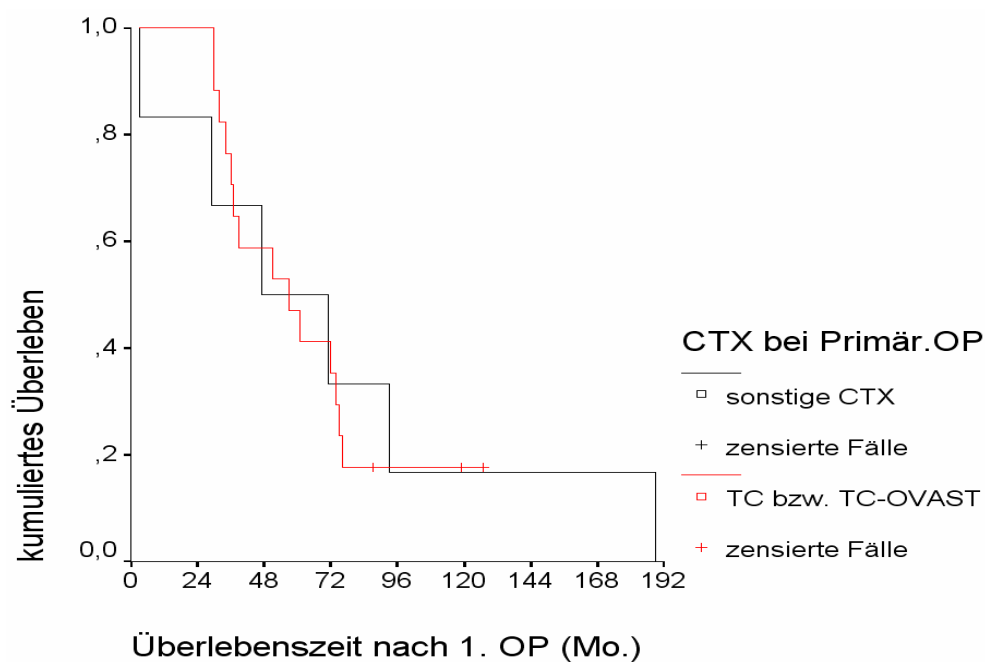


Abbildung 21: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der CTX-Applikation bei Primär-OP. (TC/TC-OVAST versus alle anderen CTX-Arten) CTX bei 1. OP hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben

#### 4.14 Rezidiv

In unserem Patientinnengut entwickelten 21 Patientinnen ein Rezidiv, 3 waren progredient und eine blieb rezidivfrei.

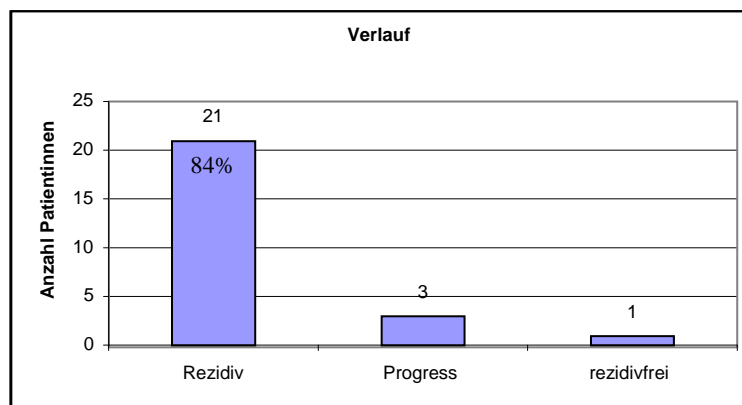


Abbildung 22: Aufteilung in Rezidive, Progress und rezidivfreier Verlauf

Das früheste Rezidiv entwickelte sich nach einem Monat und das späteste Rezidiv nach 170 Monaten. Abbildung 23 zeigt die Verteilung des Zeitintervalls bis zum ersten Rezidiv.

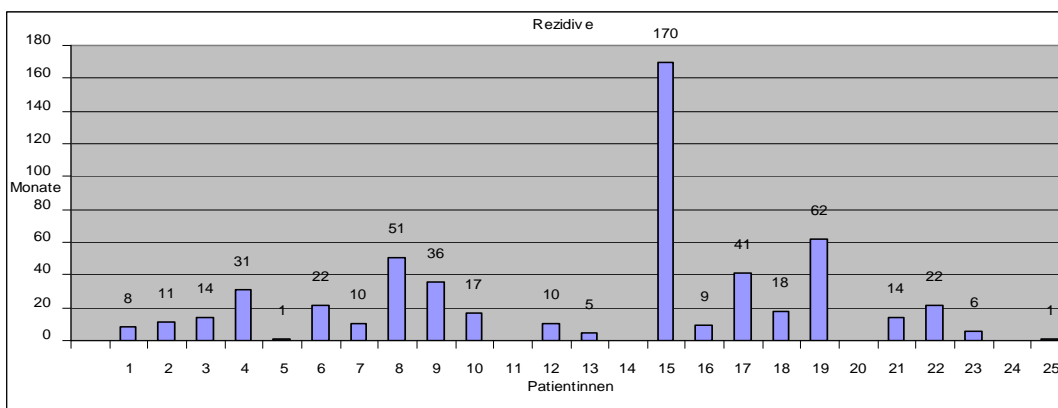


Abbildung 23: Verteilung des 1. Rezidivs (in Monaten)

Verteilung: FIGO-Stadium, Tumorrest und Rezidive

Patientinnen	FIGO				OP			Intervall-OP			1.Rezidiv
	1	2	3	4	R0	R1	R2	R0	R1	R2	
1			x			x		x			8 Mon.
2			x			x		x			11 Mon.
3			x			x					14 Mon.
4	x				x						31 Mon.
5		x			x						1 Mon.
6			x			x					22 Mon.
7			x			x					10 Mon.
8			x		x						51 Mon.
9			x		x						36 Mon.
10				x			x	x			17 Mon.
11			x		x			x			128 Mon.
12			x			x					10 Mon.
13			x				x	x			5 Mon.
14			x				x				Progress
15	x				x						170 Mon.
16			x				x				9 Mon.
17	x				x						41 Mon.
18			x			x					18 Mon.
19	x				x						62 Mon.
20			x				x			x	Progress
21			x			x		x			14 Mon.
22			x			x		x			22 Mon.
23			x		x						6 Mon.
24			x				x		x		Progress
25			x		x						1 Mon.

Tabelle 19: Rezidiv in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium und postoperativem Tumorrest

Bei unserem Patientinnenkollektiv entwickelte sich im Durchschnitt nach 23,2 Monaten ein Rezidiv/Progress. Das rezidivfreie Überleben der 21 Patientinnen mit einem Rezidiv (Progression ausgenommen) beträgt im Mittel  $26,6 \pm 8,0$  Monate (Median: 14 Mon.; Min. 1 Monat; Max. 170 Monate.).

#### 4.14.1 Rezidive in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

##### 4.14.1.1 Rezidive im FIGO-Stadium I

Ein Stadium pT1a (FIGO I) hatten vier Frauen. Bei allen wurde bei der Primäroperation eine R0-Resektion erreicht. 3 Patientinnen erhielten adjuvante Chemotherapie, eine Patientin mit G1 Tumor brauchte keine Chemotherapie. Diese entwickelte erst nach 170 Monaten ein Rezidiv. Die anderen Patientinnen mit G2 und G2-G3 Tumoren hatten ein Rezidiv nach 31 Monaten, 41 Monaten und nach 62 Monaten. Im Durchschnitt nach 76 Monaten (Median: 51,5 Monate). Alle vier Frauen hatten bei der Primärtherapie kein Novantron erhalten. Bei den gegebenen Chemotherapien handelte es um TC, PC, andere und keine.

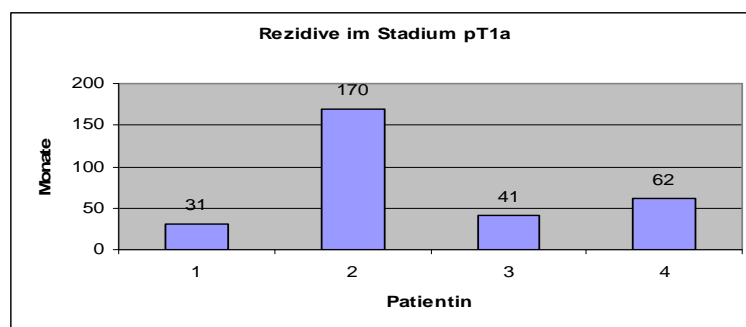


Abbildung 24: Darstellung der Rezidive im FIGO-Stadium I.

##### 4.14.1.2 Rezidive im FIGO-Stadium II

Eine Patientin mit FIGO-Stadium II, G2 entwickelte innerhalb eines Monats ein Rezidiv nach R0-Resektion bei der Primäroperation mit intraperitonealer Novantroninstillation und adjuvanter Chemotherapie mit Carboplatin/Taxol. Der weitere Krankheitsverlauf konnte wegen Umzug nicht mehr verfolgt werden.

##### 4.14.1.3 Rezidive im FIGO-Stadium III

Bei Erstdiagnose hatten 19 Patientinnen ein FIGO-Stadium III. Davon entwickelten 15 Frauen nach einigen Monaten ein Rezidiv. Das früheste Rezidiv war nach einem Monat und das Späteste nach 51 Monaten zu beobachten. Im Durchschnitt waren es 15,8 Monate

bis zum 1. Rezidiv (Median: 11 Monate) Abbildung 25 zeigt die Verteilung der reinen Rezidive der 15 Patientinnen im FIGO-Stadium III.

Eine Patientin entwickelte kein Rezidiv. Bei ihr ist eine Primär-OP und eine Komplettierungs-OP mit R0-Resektion plus Novantrongabe durchgeführt worden und blieb bis zur Datenabfrage (12/2011) 128 Monate rezidivfrei. Zwei Patientinnen waren unter laufender Therapie progredient und eine Patientin ist postoperativ verstorben.

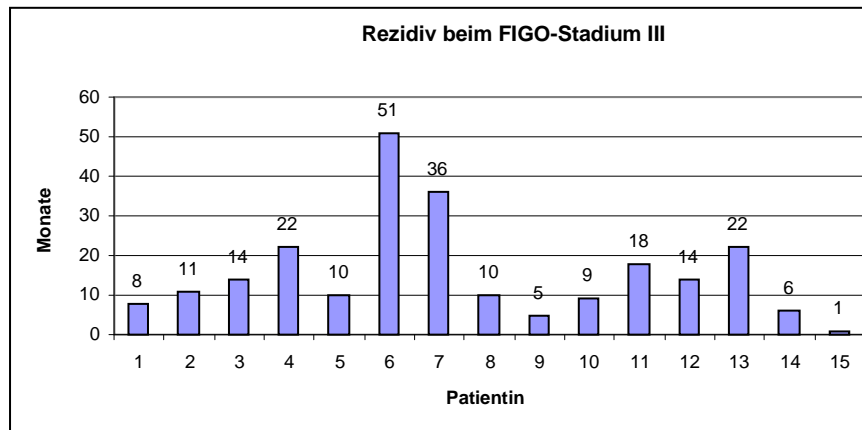


Abbildung 25: Verteilung der Rezidive im FIGO-Stadium III.

10 Patientinnen im FIGO-Stadium III wurden R0 reseziert. Das mediane rezidivfreie Intervall betrug bei Patientinnen mit i.p. Therapie 22 Monate vs. 6 Monate ohne i.p. Therapie. Bei R1-Resektion und i.p. Therapie betrug das mediane rezidivfreie Intervall 10 Monate vs. 14 Monate ohne Novantrongabe.

3 Patientinnen mit R2-Resektion erhielten Novantron und zeigten ein medianes rezidivfreies Intervall von 3 Monaten.

Patientinnen mit R0-Resektion und Novantrongabe hatten als adjuvante Chemotherapie Carboplatin/Taxol. In der Gruppe ohne Novantron erhielten vier Frauen Carboplatin/Taxol, eine Carboplatin-Mono Therapie (Rezidiv nach 51 Monaten) und eine Patientin Cyclophosphamid/Carboplatin.

Patientinnen mit R1-Resektion und Novantrongabe hatten Carboplatin/Taxol als adjuvante Therapie erhalten.

Die Gruppe ohne Novantrongabe war heterogener. Eine Patientin hatte TC erhalten, die zweite Pat. wegen Nebenwirkungen einen Wechsel auf Ovastat und die dritte Pat. FEC bekommen.

3 Patientinnen mit R2-Resektion und i.p. Therapie mit Novantron, bei denen ein medianes rezidivfreies Intervall von 3 Monaten zu beobachten war, erhielten als adjuvante Therapie (2x) TC und (1x) Carboplatin-Mono eingesetzt.

#### 4.14.1.4 Rezidiv im FIGO-Stadium IV

Eine Patientin mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, G3 und Pleuraerguss hatte bei primärer Inoperabilität Carboplatin/Taxol erhalten und wurde anschließend bei nicht mehr nachweisbaren Pleuraergüssen operiert und konnte R0 reseziert werden. Hier konnte ein rezidivfreies Intervall von 17 Monaten beobachtet werden.

#### 4.14.2 Rezidive in Abhängigkeit vom postoperativen Tumorrest bei Primäroperation

Zum postoperativen Resttumor gibt es eine Vielzahl von Publikationen, die ihn als den stärksten unabhängigen Prognosefaktor belegen (30,31,32,33,34,37,38).

Auch in unserem Kollektiv zeigt sich deutlich eine signifikante Korrelation zwischen maximaler Tumorreduktion und Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens.

Resttumor	n	Medianes rezidivfreies Überleben Monate	Medianes GÜ Monate
R0	16	19,5	71
R1	6	12	55,5
R2	3	3	30

Tabelle 20: Überleben in Abhängigkeit vom Resttumor bei der Primäroperation (Ergebnis der Intervall bzw. Komplettierungsoperation mitgezählt)

Bei R0-Resektion zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben von 71 Monaten und ein medianes rezidivfreies Überleben von 19,5 Monaten. Bei R1-Resektion medianes GÜ von 55,5 Monaten (DFS von 12 Monaten) vs. R2-Resektion mit 30 Monaten (DSF von 3 Monaten). Vergleicht man die Ergebnisse dieser Patientinnen (80% FIGO III/IV) in Abhängigkeit vom Resttumor mit Daten der Literaturangaben z.B. AGO Ovar/GOG 158 mit medianen Überlebensdaten von 57 Monaten und 56,5-59,5 Monaten (22,81), beobachtet man hier bei medianem GÜ von 71 Monaten ein deutlich besseres Outcome. In der GOG 172 Studie, die bisher den größten Überlebensvorteil durch die i.p. Therapie mit 66 Monaten vs. 50 Monaten zeigen konnten, waren signifikant höhere Toxizitäten aufgetreten.

Medianes rezidivfreies und Gesamtüberleben in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und Tumorrest bei der Primäroperation.

Tumorrest (n)	Medianes Gesamtüberleben				Rezidivfreies Überleben	
	FIGO I/II (5)		FIGO III/IV (20)		FIGO I/II	FIGO III/IV
	Monate		Monate		Monate	Monate
	n		n			
R0 (16)	5	144,5	11	57	41	12,5
R1 (6)	0		5	55,5		12
R2 (3)	0		4	30		3

Tabelle 21: Überleben abhängig vom Tumorrest und FIGO-Stadium

Tabelle 21 zeigt die Überlebensdaten in Abhängigkeit von FIGO-Stadium und postoperativem Resttumor bei Primärdiagnose. Bei FIGO-Stadium I/II und R0-Resektion ist ein medianes Gesamtüberleben von 144,5 Monaten bei einem progressionsfreien Intervall von 41 Monaten zu beobachten. FIGO-Stadium III/IV und R0-Resektion mit einem GÜ von 57 Monaten und progressionsfreiem Überleben von 12,5 Monaten. Frühes Tumorstadium und R0-Resektion zeigt die beste Prognose. Auch bei diesem Kollektiv erkennt man, dass in fortgeschrittenen Stadien (11x R0-Resektion im FIGO-Stadium III/IV) eine R0-Resektion gut möglich war, die mit besseren Überlebenszeiten verbunden waren als im Vergleich zu R1- und R2-Resektionen. Je mehr Resttumor zurückgelassen werden musste, desto schlechter war das Überleben.

#### 4.14.3 Platinrefraktäre und platinsensible Rezidive

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens wird ein Rezidiv als platinsensibel oder platinrefraktär bezeichnet. Die häufigste und gängigste Einteilung für platinsensible Karzinome ist das Auftreten des Rezidivs nach 6(12) Monaten nach Abschluss der platinhaltigen Primärtherapie. Platinrefraktär hingegen bedeutet ein Progress oder Rezidiv innerhalb von 6 Monaten. Einige wenige Autoren bezeichnen das Intervall zwischen 6 und 12 Monaten als intermediäres Rezidiv.

In unserem Kollektiv waren 28% der Patientinnen platinrefraktär. 3 Patientinnen waren progredient und 4 Patientinnen entwickelten ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten.

5 Patientinnen entwickelten Rezidive innerhalb von 6-12 Monaten (20%).

12 Patientinnen hatten ein platinsensibles Rezidiv >12 Monaten (48%).

Nach gängiger Einteilung handelt es sich bei unseren Patientinnen in 28% um platinrefraktäre (<6 Mon.) und 68% um platinsensible (>6 Mon.) Rezidive. 1 Patientin blieb rezidivfrei (4%).

#### 4.14.3.1 Platinrefraktäre Rezidive (<6 Monate)

7 Patientinnen gehörten zum platinrefraktären Rezidiv (28%).

Bis auf eine Pat. mit FIGO II, G2 hatten alle Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv ein FIGO-Stadium III, G2/3 und histologisch serös-papilläres Karzinom.

4 Patientinnen mit R0-Resektion bei der Primäroperation (1 nach Intervall-OP R0) entwickelten ein platinresistentes Rezidiv. Bei 3 progredienten Patientinnen handelte es sich bei der Primäroperation um R2-Resektionen, die auch bei der Komplettierungsoperation keiner weiteren Tumorreduktion zugeführt werden konnten. Die Patientinnen waren zwischen 52 und 62 Jahre alt.

Nur bei einer Patientin wurde bei lokalem Frührezidiv nach einem Monat eine Operation mit R1-Resektion und Novantroninstillation durchgeführt. Nach anschließender Chemotherapie mit 5FU/Navelbine und späterer Umstellung auf Endoxan verstarb die Patientin nach 29 Monaten nach Rezidivdiagnose.

Rezidive <6 Mon.								
FIGO	G	Histologie	OP1	CTX	OP2	1.Rezidiv	Rezidive	1.Rez- Tod
II	2	serös-pap	R0	TC		1 Mon.		Kontaktverlust
III	2	papillär	R2	TC	R0	5 Mon.	2.3.4.Rez	47 Mon.(57GÜ)
III	2	serös-pap	R0	PC		6 Mon.	2.u.3.Rez	37 Mon.(47GÜ)
III	2	serös-pap	R0	TC		1 Mon.		29 Mon.(36GÜ)
Progress								
								ED-Tod
III	3	serös-pap	R2	Carbo Mo		P		3 Mon.
III		serös-pap	R2	TC	R2	P		18 Mon.
III	G2,G3	serös-pap	R2	3xTC	R1	P		65 Mon.

Tabelle 22: Platinresistente Frührezidive. gelb: intraperitoneale Novantrongeabe

Für das platinresistente Ovarialkarzinomrezidiv konnte ein durchschnittliches Überleben nach dem 1. Rezidiv von 33,2 Monaten (3Monate - 65Monate) bei einem Gesamtüberleben von durchschnittlich 37,7 Monaten beobachtet werden. (Medianes Überleben nach Rezidiv: 33 Monate, medianes GÜ: 41,5 Monate, DSF: 5,5 Monate).

Als Chemotherapie wurde hauptsächlich Taxol und 5FU/Navelbine durchgeführt. Eine Operation beim Frührezidiv, bis auf eine Patientin mit Lokalrezidiv, ist nicht sinnvoll. Diese erhielten jedoch bei den nachfolgenden Rezidiven intraoperativ intraperitoneal Novantron. Interessant ist der Verlauf der anschließenden Rezidive. Zwei Patientinnen entwickelten im Verlauf noch 3-4 Rezidive. Sie erhielten während der Operationen unregelmäßig intraperitoneal Novantron. Das rezidivfreie Intervall bei einer Patientin war vom 1. bis zum 2. Rezidiv 6 Monate, vom 2. (+Nov) bis 3. Rezidiv 8 Monate vom 3.-4. Rezidiv 16 Monate und 17 Monate vom letzten Rezidiv bis zum Tod. Bei der zweiten

Patientin waren progressionsfreie Zeiten von 25 Monaten, 7 Monaten und vom letzten Rezidiv bis zum Tod von 5 Monaten zu beobachten. Alle Patientinnen wurden im Verlauf Ihrer Erkrankung mindestens einmal intraperitoneal mit Novantron behandelt. Trotz der bekannten schlechteren Prognose eines platinresistenten Rezidivs sind das gute rezidiv- bzw. progressionsfreie Überlebenszeiten.

#### 4.14.3.2 Rezidive zwischen 6 und 12 Monaten

20% der Patientinnen (5 Pat.) entwickelten ein Rezidiv zwischen 6 und 12 Monaten.

Rezidiv 6-12 Mon.

FIGO	G	1.Rez	OP	Intervall	2.Rez/P	Intervall	3.Rez/P	Intervall	Rez-Tod	GÜ
III	2	8 Mon.	R1	13 Mon.	P	5 Mon.	P	5 Mon.	23 Mon.	39 Mon.
III	3	11 Mon.	R0	12 Mon.	Rez/R0	54 Mon.			67 Mon.	87 Mon.
III	3	10 Mon.		7 Mon.	Rez/R0	7 Mon.	Rez	8 Mon.	22 Mon.	37 Mon.
III	3	10 Mon.	R1	6 Mon.	P	10 Mon.	P	1 Mon.	16 Mon.	32 Mon.
III	G2,3	9 Mon.	R2	19 Mon.	Rez/R0	19 Mon.			38 Mon.	51 Mon.
Median		9 Mon.		12 Mon.		10 Mon.			23 Mon.	39 Mon.

Tabelle 23: Rezidive 6-12 Monate nach Ende der Primärtherapie. gelb: i.p. Novantron

Hier handelt es sich hauptsächlich um FIGO-Stadium III und G3 Tumore. Alle fünf Patientinnen erhielten bei den Rezidiven intraoperativ intraperitoneal Novantron. Ein auffällig gutes Ergebnis des Überlebens zeigt die Patientin, die bei jeder Rezidivoperation eine R0-Resektion und intraperitoneal Novantron erhalten hat. Hier zeigte sich bei FIGO-Stadium III, G3 ein Überleben nach dem 1. Rezidiv von 67 Monaten. Die Patientin lebt bei der Abfrage bis 12/2011 noch (Seit ED 87 Monate).

Bei den Rezidiven zwischen 6 und 12 Monaten haben wir ein Überleben nach dem Rezidiv im Durchschnitt von 33,2 Monaten (Median: 23 Monate) bei einem Gesamtüberleben von durchschnittlich 49,2 Monaten (Medianes GÜ: 39 Monate).

#### 4.14.3.3 Platinsensible Rezidive >12 Monaten

48% (12 Pat.) entwickelten ein platinsensibles Rezidiv nach 12 Monaten. Dabei waren 4 Patientinnen mit FIGO-Stadium I, 7 Patientinnen FIGO-Stadium III und eine Patientin FIGO-Stadium IV. Die mittlere Zeit bis zum Rezidiv betrug 41,5 Monate (Median: 26,5 Mon., 14 Mon.-170 Mon.). 5 Patientinnen hatten ein Lokalrezidiv und 6 Patientinnen eine diffuse Metastasierung. (Eine Pat. ohne Angaben). Alle Patientinnen erhielten beim 1. Rezidiv i.p. Novantron und eine beim zweiten Rezidiv. Von den 12 Patientinnen hatten 3 Pat. mit einem Lokalrezidiv eine R0-Resektion. 6 R1-Resektion und 3 R2-Resektion.

Platinsensible Rezidive >12 Monaten

FIGO	G	Histologie	OP1	OP2	1.Rezidiv	OP+Nov	CTX	1.Rez-Tod	GÜ
III	2	serös-pap	R1		14 Mon. d	R1	5-FU/Nav 6	50 Mon.	74 Mon.
I	2	?	R0		31 Mon. l	R2	Mitomycin/Nov	74 Mon.	119 Mon.
III	2	serös-pap	R1		22 Mon. d	R1		1 Mon.	29 Mon.
III	G1/2	papillär	R0		51 Mon. l	R1	TAM	40 Mon.	93 Mon.
III	1	muzinös	R0		36 Mon. d	R1	6x Taxol	31 Mon.	72 Mon.
IV	3	papillär	R2	R0	17 Mon. d	R1	Caelyx (2x)	3 Mon.	30 Mon.
I	?	Granulosazell	R0		170 Mon.	R1	Cisplatin-M	19 Mon.	189 Mon.
I	1	Granulosazell	R0		41 Mon. l	R0	Carbo / Taxol	128 Mon.	170 Mon.
III	G2/3	serös-pap	R1		18 Mon. l	R0	Carbo / Taxol	52 Mon.	75 Mon.
I	G2/3	serös	R0		62 Mon. d	R2	Carbo Mono	3 Mon.	71 Mon.
III	2	papillär	R1	R0	14 Mon. l	R0	Treosul/Gemzar	36 Mon.	61 Mon.
III	2	serös-pap	R1	R0	22 Mon. d	R2	5-FU/Navelbine	6 Mon.	34 Mon.
Median:					26,5 Mon.			33,5 Mon.	73 Mon.

Tabelle 24: Rezidive >12 Monate nach Ende der Primärtherapie.  
blau, gelb und hellblau: i.p. Novantron      l:lokalrezidiv d:diffus

Insgesamt beträgt das mittlere Überleben nach dem 1. Rezidiv beim platinsensiblen Rezidiv (>12 Monaten) 36,91 Monate (Median: 33,5 Monate) bei einem Gesamtüberleben von 84,75 Monaten (Medianes GÜ: 73 Monate).

In Abhängigkeit vom Resttumor konnte ein medianes Überleben nach dem ersten Rezidiv bei R0-Resektion von 52 Monaten bei einem medianen Gesamtüberleben von 75 Monaten beobachtet werden. Bei den Patientinnen mit R1-Resektion betrug diese Zeit 25 Monate mit einem medianen Gesamtüberleben von 73 Monaten und bei R2-Resektion 6 Monate bei einem Gesamtüberleben 71 Monaten. Einen positiven Zusammenhang des postoperativen Resttumors zum Gesamtüberleben lässt sich auch in der Rezidivchirurgie darstellen.

Platinsensible Rezidive >12 Monate		
	1. Rez-Tod	Gesamtüberleben
n=12	mittleres/medianes	mittleres/madianes
R0	72 Mon. / 52 Mon.	102 Mon. / 75 Mon.
R1	24 Mon. / 25 Mon.	81,2 Mon. / 73 Mon.
R2	27,6 Mon. / 6 Mon.	74,7 Mon. / 71 Mon.

Tabelle 25: Überleben in Abhängigkeit vom postop. Resttumor beim platinsensiblen Rezidiv >12 Mon.

In Anlehnung an die gängige Einteilung des platinsensiblen Rezidivs nach 6 Monaten (17 Pat., 68%) konnte ein medianes Überleben nach dem 1. Rezidiv von 31 Monaten bei einem medianen Gesamtüberleben von 71 Monaten beobachtet werden. Für platinsensible Rezidive >6 Monate ergeben sich nun folgende in der unteren Tabelle dargestellten Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor:

n=17	1.Rez-Tod	Gesamtüberleben
R0	mittl. 70,5 / median 44 Monate	mittl. 98,3 / median 81 Monate
R1	mittl. 22,9 / median 21 Monate	mittl. 69,8 / median 55 Monate
R2	mittl. 30,3 / median 4,5 Monate	mittl. 68,8 / median 61 Monate

Tabelle 26: Zusammenhang zwischen postoperativem Resttumor beim platinsensiblen Rezidiv >6 Monate und Überleben

Zusammengefasst entwickelte sich in unserem Kollektiv bei 7 Patientinnen (28%) ein platinrefraktäres Rezidiv mit einem medianen GÜ von 41,5 Monaten und 17 Patientinnen (68%) ein platinsensibles Rezidiv mit medianem GÜ von 71 Monaten.

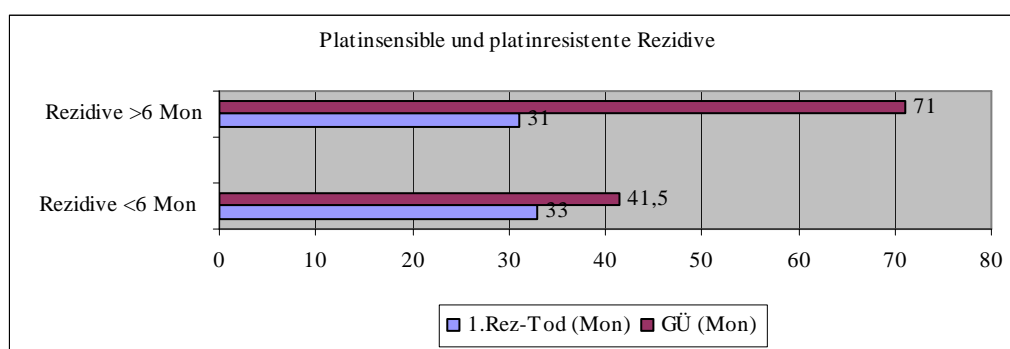


Tabelle 27: Überleben bei platinsensiblen und platinresistenten Rezidiven

## 4.15 Rezidivchirurgie mit intraoperativer intraperitonealer

### Novantroninstillation

Die zusätzliche Gabe von intraperitonealem Novantron in der Rezidivsituation zeigt folgende Ergebnisse.

Insgesamt haben 25 Patientinnen hauptsächlich in der Rezidivchirurgie aber zum Teil auch bei der Primäroperation intraoperativ intraperitoneal Novantron erhalten. 2 Patientinnen mussten aus der Bewertung herausgenommen werden. Eine Pat. hatte kein Rezidiv und bei der zweiten Patientin handelte es sich um Kontaktverlust.

16 Patientinnen haben beim ersten Rezidiv i.p. Novantron erhalten. Bei der ersten Rezidivoperation konnte bei 4 Patientinnen eine R0-Resektion, bei 8 Patientinnen eine R1-Resektion und bei 4 Patientinnen eine R2-Resektion erreicht werden.

FIGO	OP1	CTX	OP2	1.Rezidiv	OP+Nov
III	R1	TC	R0	8 Mon.	R1
III	R1	TC	R0	11 Mon.	R0
III	R1	TC OVAST		14 Mon.	R1
I	R0	TC		31 Mon.	R2
III	R1	FEC		22 Mon.	R1
III	R0	Carbo Mo		51 Mon.	R1
III	R0	TC		36 Mon.	R1
IV	R2	TC	R0	17 Mon.	R1
III	R1	TC		10 Mon.	R1
III	R2	TC		9 Mon.	R2
I	R0	keine		41 Mon.	R0
III	R1	TC		18 Mon.	R0
I	R0	PC		62 Mon.	R2
III	R1	TC	R0	14 Mon.	R0
III	R1	TC	R0	22 Mon.	R2
III	R0	TC		1 Mon.	R1

Tabelle 28: Tumorrest beim 1. Rezidiv mit Novantrongabe

#### 4.15.1 Überleben in Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor bei der Rezidivchirurgie

Betrachtet man bei den einzelnen Patientinnen das rezidivfreie Intervall und das Gesamtüberleben in Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor mit Novantroninstillation detaillierter an, ergeben sich folgende Ergebnisse:

##### 4.15.1.1 R0-Resektion mit i.p. Therapie beim 1. Rezidiv

FIGO	G	1.Rezidiv	OP+Nov	CTX	Intervall 2. Rez	1.Rez-Tod	GÜ
III	3	11 Mon.	R0	Caelyx	12 Mon.	67 Mon.	87 Mon.
I	1	41 Mon.	R0	TC	128 Mon.	128 Mon.	170 Mon. lebt
III	G2/3	18 Mon.	R0	TC	23 Mon.	52 Mon.	75 Mon.
III	2	14 Mon.	R0	Treosulfan/Gemzar	7 Mon.	36 Mon.	61 Mon.
					42,5 Mon. Median:17,5	70,75 Mon. Median:59,5	98,25 Mon. Median:81

Tabelle 29: Einfluss der i.p. Novantrongabe bei R0-Resektion in der Rezidivchirurgie

Bei 4 Frauen konnte beim 1. Rezidiv eine R0-Resektion erreicht werden. Sie erhielten während der Sekundäroperation intraperitoneal Novantron. Hierbei trat nach einer durchschnittlichen Zeit von 42,5 Monaten ein zweites Ereignis (Median 17,5 Monate, Minimum 7 Monate - Maximum 128 Monate) auf. Das beste Ergebnis war bei der Patientin mit FIGO I und G1 zu beobachten, die ein Rezidiv nach 41 Monaten entwickelte. Sie erhielt bei der Primär-OP kein Novantron. Bei der Rezidivchirurgie mit R0-Resektion

hatte die Patientin Novantron erhalten und war bis zum Schluss der Datenerhebung ohne weitere Rezidive.

Bei den anderen Patientinnen handelte es sich um FIGO-Stadium III, G2 und/oder G3 Tumoren. Als Chemotherapie beim Rezidiv wurde Caelyx, 2x Carboplatin/Taxol und Treosulfan/Gemzar eingesetzt. Es handelte sich um platinsensible Rezidive.

Hier sieht man, dass auch in der Rezidivsituation eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms eine R0-Resektion möglich war. Bei allen vier Patientinnen handelte es sich um Lokalrezidive. Das mediane krankheitsfreie Intervall bis zum 2. Rezidiv betrug 14,5 Monate. Diese Patientinnen zeigten ein medianes Überleben nach dem Rezidiv von 59,5 Monaten bei einem Gesamtüberleben von 81 Monaten von der Erstdiagnose bis zum Tod.

#### 4.15.1.2 R1-Resektion mit i.p. Novantrongabe beim 1. Rezidiv

FIGO	G	1.Rezidiv	OP+Nov	CTX	Intervall	1.Rez-Tod Monate	GÜ Monate
III	2	8 Mon.	R1	5-FU/Nav	13 Mon.	23	39
III	2	14 Mon.	R1	5-FU/Nav 6	5 Mon.	50	74
III	2	22 Mon.	R1		1 Mon.	1	29
III	G1/2	51 Mon.	R1	Tamoxifen	40 Mon.	40	93
III	1	36 Mon.	R1	6x Taxol	31 Mon.	31	72
IV	3	17 Mon.	R1	Caelyx (2x)	3 Mon.	3	30
III	3	10 Mon.	R1	5-FU/Nav	6 Mon.	16	32
III	2	1 Mon.	R1	5-FU/Nav	29 Mon.	29	36
					16 Mon.	24,13 Mon.	50,63 Mon.
Median (M):					M: 9,5	M: 26	M: 37,7

Tabelle 30: Intervall bis zum nächsten Ereignis bei R1-Resektion mit i.p. Novantrongabe

Bei 7 Patientinnen mit diffuser Metastasierung (Peritonealmetastasen) und einer Patientin mit Lokalrezidiv konnte eine R1-Resektion erreicht werden. Das Intervall bis zum nächsten Ereignis betrug im Durchschnitt 16 Monate (Median: 9,5 Mon., Minimum 1 Mon. – Maximum 40 Mon.).

Es waren 7 Frauen mit FIGO-Stadium III und eine mit FIGO-Stadium IV. Die längste rezidiv- bzw. progressionsfreie Zeit bis zum nächsten Ereignis findet man bei Patientinnen mit G1 und G1/G2 Tumoren (40 und 31 Monate). Auch die Zeit bis zum 1. Rezidiv war bei diesen Patientinnen am längsten (51 und 36 Monate). Bei den anderen Frauen handelte es sich hauptsächlich um FIGO III und G2/G3 Tumoren bei der Primärdiagnose. Alle hatten während der Rezidivchirurgie intraoperativ intraperitoneal Novantron erhalten. Tabelle 30 zeigt das ursprüngliche Tumorstadium, das Intervall bis zum 1. Rezidiv und das

Intervall nach der Rezidivoperation+Novantron bis zum nächsten Ereignis mit Gesamtüberlebenszeiten.

Chemotherapeutisch wurde hauptsächlich 5-FU/Navelbine, 1x Taxol und 1x Caelyx eingesetzt.

Bei Patientinnen mit R1-Resektion und Novantroninstillation konnte ein durchschnittliches Überleben vom 1. Rezidiv bis zum Tod von 24,1 Monaten (Median: 26 Mon.) bei einem Gesamtüberleben von 50,6 Monaten (Median: 37,5 Mon.) beobachtet werden.

Sowohl beim ersten als auch beim zweiten Rezidiv erkennt man die guten Überlebensdaten für gut differenzierte Karzinome G1 und G1-G2.

#### 4.15.1.3 R2-Resektion mit i.p. Novantrongeabe beim 1. Rezidiv

FIGO	G	1.Rezidiv	OP+Nov	Intervall	1.Rez-Tod	GÜ
I	2	31 Mon.	R2	3 Mon.	74 Mon.	119 Mon.
III	G2/3	9 Mon.	R2	19 Mon.	38 Mon.	51 Mon.
I	G2/3	62 Mon.	R2	3 Mon.	3 Mon.	71 Mon.
III	2	22 Mon.	R2	6 Mon.	6 Mon.	34 Mon.
Mittel:				7,75 Mon.	30,25 Mon.	68,75 Mon.
Median:				M: 4,5	M: 22	M: 61

Tabelle 31: Intervall bis zum nächsten Ereignis bei R2-Resektion und Novantrongeabe

Zwei Patientinnen mit FIGO-Stadium I und zwei Patientinnen mit FIGO-Stadium III, G2 und/oder G3 hatten eine R2-Resektion mit Novantroninstillation, und das durchschnittliche progressionsfreie Intervall betrug 7,75 Monate (Median: 4,5 Mon.).

Als Chemotherapien kamen Mitomycin/Novantron, Treosulfan/Gemzar, Carboplatin-Mono und 5-FU/Navelbine zum Einsatz. Das durchschnittliche Überleben vom Rezidiv bis zum Tod betrug 30,25 Monate (Median: 22 Mon.) und das durchschnittliche Gesamtüberleben 68,75 Monate (Median: 61 Mon.).

Beim 1. Rezidiv zeigt die untere Tabelle zusammenfassend die medianen Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Resttumor bei Patientinnen mit intraperitonealer Novantrongeabe bei der Sekundäroperation.

1. Rez	Mediane Überlebenszeiten				
	OP+Nov	n	Intervall	Rez-Tod	GÜ
R0		4	12,5 Mon.	59,5 Mon.	81 Mon.
R1		8	9,5 Mon.	26 Mon.	37,5 Mon.
R2		4	4,5 Mon.	22 Mon.	61 Mon.

Tabelle 32: 1. Rezidivchirurgie mit i.p. Novantrongeabe. Überlebenszeiten in Abhängigkeit vom Tumorrest

Das Intervall bis zum nächsten Ereignis verkürzt sich, je mehr Tumor zurückgelassen wird. R0-Resektion: 12,5 Monate, R1-Resektion: 9,5 Monate und R2-Resektion: 4,5 Monate. Das längste mediane Überleben nach dem 1. Rezidiv mit 59,5 Monaten bei einem Gesamtüberleben von 81 Monaten wurde bei R0-Resektion beobachtet.

#### 4.15.2 Rezidivchirurgie beim 2. Rezidiv

FIGO	G	1.Rezidiv	OP+Nov	2.Rezidiv	OP	Intervall	3.Rezidiv	Intervall	Rez-Tod	GÜ
III	3	11 Mon.	R0	12 Mon.	R0	54 Mon.			67 Mon.	87 Mon.
III	3	10 Mon.		4 Mon.	R0	7 Mon.	Feb 2006	8 Mon.	22 Mon.	37 Mon.
III	2	5 Mon.		6 Mon.	R1	8 Mon.	Apr 98	16 Mon.	47 Mon.	57 Mon.
I		170 Mon.	R1	18 Mon.	R0	1 Mon.			19 Mon.	189 Mon.
III	G2/3	9 Mon.	R2	19 Mon.	R0	19 Mon.			38 Mon.	51 Mon.
III	G2/3	18 Mon.	R0	23 Mon.	R0	25 Mon.	Nov 07	4 Mon.	52 Mon.	75 Mon.
III	2	14 Mon.	R0	7 Mon.	R2	29 Mon.			36 Mon.	61 Mon.
III	2	6 Mon.		7 Mon.	R2	7 Mon.	Jun 99	5 Mon.	37 Mon.	47 Mon.
Mittel:				12 Mon.				8,5Mon.	39,75 Mon.	75,5 Mon.
Median:				M: 9,5		M: 13,5	M: 7,5	M: 6,5	M: 37,5	M: 59

Tabelle 33: Zeitlicher Ablauf der 2. und 3. Rezidive blau: Novantron i.p.

In unserem Kollektiv entwickelten 8 Patientinnen ein 2. Rezidiv und wurden anschließend operiert. 5 Patientinnen (62,5%) erhielten intraoperativ Novantron, bei 3x R0-Resektion, 1x R1-Resektion und 1x R2-Resektion.

Bei R0-Resektion und Novantrongeabe (3 Pat.) waren die jeweiligen Intervalle bis zum nächsten Ereignis oder Tod 54 Monate, 7 Monate und 1 Monat (im Mittel nach 20,6 Monaten. Median: 7 Monate).

Ohne Novantron und R0-Resektion (2 Pat.) wurden Intervalle von 19 und 25 Monaten bis zum nächsten Ereignis beobachtet (Median: 22 Monate).

Bei R1-Resektion und Novantrongeabe wurde nach 8 Monaten und bei R2-Resektion mit Novantron nach 7 Monaten das dritte Rezidiv beobachtet.

Zusammenfassend beobachtet man nach dem 2. Rezidiv ein Intervall bis zum nächsten Ereignis von durchschnittlich 12 Monaten. Das mediane progressionsfreie Intervall betrug 9,5 Monate.

Bei Patientinnen mit mindestens zwei Rezidiven und i.p. Novantrongeabe bei der Rezidivoperation konnte ein medianes Gesamtüberleben von 59 Monaten beobachtet werden.

#### 4.15.3 3. Rezidiv

4 Patientinnen entwickelten ein drittes Rezidiv. Die Zeiten für DFS betrug vom 2. bis zum 3. Rezidiv jeweils 7 Mon., 8 Mon., 25 Mon. und 7 Mon. (Median: 7,5 Monate). Vom

3. Rezidiv bis zum nächsten Ereignis waren es im Durchschnitt 8,5 Monate (Median: 6,5 Monate. 8 Mon., 16 Mon., 4 Mon., 5 Mon.).

Betrachtet man das krankheitsfreie/progressionsfreie Intervall zwischen den Rezidiven, so betrug dieser bei der ersten Patientin vom 1. bis zum 2. Rezidiv 4 Monate, vom 2.-3. Rezidiv 7 Monate und vom 3. Rezidiv bis zum Tod 8 Monate. Bei der zweiten Patientin waren Intervalle von 1, 8 und 16 Monaten, bei der dritten Patientin 23, 25 und 4 Monate und bei der vierten Patientin 7, 7 und 5 Monaten.

Der Verlauf in der Rezidivsituation ist sehr heterogen, so dass eine überschaubare Darstellung schwierig ist. Auch die intraperitoneale Applikation von Novantron in der Rezidivoperation war sehr unterschiedlich. Einige Patientinnen hatten die Therapie nur beim 1. Rezidiv erhalten, andere nur beim 2. Rezidiv, wiederum einige sowohl beim 1. Rezidiv als auch beim 2. Rezidiv, so dass eine vergleichende Auswertung nicht möglich ist, weil es ständig zu Überlappungen kommt.

Betrachtet man das mediane krankheitsfreie Intervall zwischen dem 1. und 2. Rezidiv, so betrug dieser 9,5 Monate und das Intervall zwischen dem 2. und 3. Rezidiv 7,5 Monate.

Zusammenfassend kann ein medianes Überleben der mehrfach rezidierten Patientinnen vom 1. Rezidiv bis zum Tod von 37,5 Monate bei einem medianen Gesamtüberleben von 59 Monaten beobachtet werden. Der Anteil der i.p. Chemotherapie während der 2. Rezidivchirurgie betrug 62,8%.

Nimmt man die i.p. Therapie beim 1. Rezidiv dazu, haben 100% der Patientinnen mit mind. 2 Rezidiven intraoperativ intraperitoneal Novantron erhalten.

#### 4.16 Einfluss der intraoperativ intraperitonealen Novantrongeabe auf das Überleben

Häufigkeit der Novantrongeabe

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozenze
Gültig 1: nur bei Primär-OP	5	20,0	20,0
2: nicht bei Primär-OP, aber bei 1. Rezidiv	10	40,0	40,0
3: bei Primär-OP+1. Rezidiv	5	20,0	20,0
4: bei Primär-OP, nicht bei 2. Rez., aber bei 3. Rezidiv	2	8,0	8,0
5: nicht bei Primär-OP/1. Rez, aber bei 2. Rezidiv	2	8,0	8,0
6: bei Primär-OP, 1. + 2 Rez.	1	4,0	4,0
Gesamt	25	100,0	100,0

Tabelle 34: Häufigkeit der Novantrongeabe

Man erkennt, dass die Novantron-Applikationsverfahrensweise sehr heterogen war und dass es zu einer starken Zersplitterung des Datensatzes kommt, weil gerade in den Subgruppen 4-6 kaum Fälle vorhanden sind. Eine sinnvolle Überlebenszeitanalyse für die Novantron-Wirkung kann für die Subgruppe 1-3 vorgenommen werden.

Kaplan-Meier-Test für mittlere post. Überlebenszeit (Mon.) nach 1. Operation in Abhängigkeit von Novantrongabe

Log-Rank = 0,45; p = 0,7993

G1 (n=4): 59,0 ± 23,6 (95%-CI: 12,8 - 105,2)

G2 (n=10): 74,4 ± 16,5 (95%-CI: 42,1 - 106,7)

G3 (n=5): 58,6 ± 7,5 (95%-CI: 44,0 - 73,2)

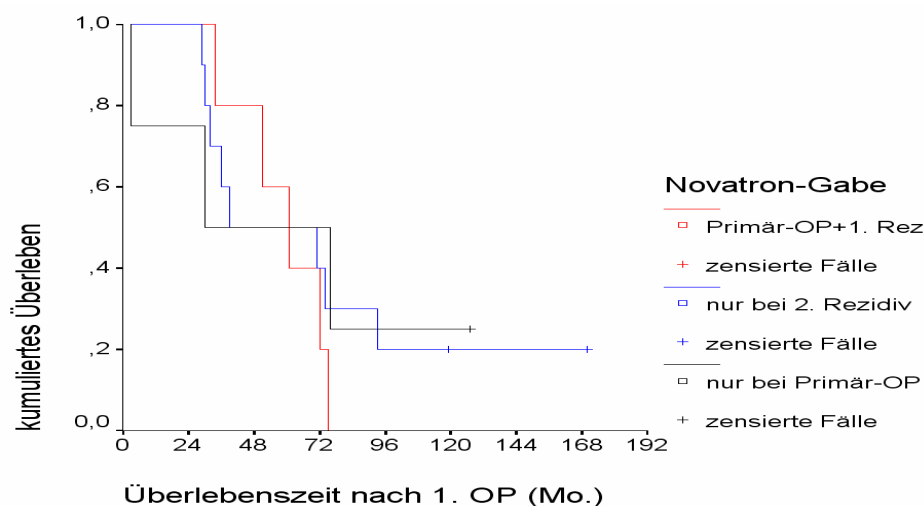


Abbildung 26: Gesamtüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Novantrongabe. Entweder (G1) Novantron nur bei Primär-OP und später nicht mehr oder (G2) Novantron nicht bei Primär-OP, aber dann bei 2. Rezidiv oder (G3) Novantron bei Primär-OP und bei 1. Rezidiv.

Es sind sehr wenige Fälle vorhanden, die tatsächlich analysiert werden können. Auf dieser Basis scheint Novantron keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben (Zeitspanne nach 1. Operation) zu besitzen. Dieses Resultat ist aber statistisch aufgrund der geringen Fallzahl nicht als allgemeinverbindlich anzusehen. Die Streubreite der Überlebenszeiten in den Subgruppen G1 bis G3 (siehe 95%-Konfidenzintervall) ist sehr groß, so dass sich bei diesem Datenvolumen keine glaubhafte Aussage in Bezug auf die Nutzlosigkeit von Novantron ableiten lässt.

#### 4.17 Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

Einflussfaktor	Häufigkeit aufgetretener Rezidive <sup>1)</sup>			
	0 Rezidive (n; %)	1 Rezidiv (n; %)	2 Rezidive (n; %)	3 Rezidive (n; %)
<b>Anzahl Schwangerschaften</b>				
- keine Schwangerschaft	1 (20%)	2 (18,2%)	1 (25%)	-
- bis 3 Schwangerschaften	4 (80%)	7 (63,6%)	2 (50%)	4 (100%)
- über 3 Schwangerschaften	-	2 (18,2%)	1 (25%)	-
<b>Parität</b>				
- Nullipara	1 (20%)	2 (18,2%)	1 (25%)	1 (25%)
- bis 3 Paritäten	4 (80%)	7 (63,6%)	3 (75%)	3 (75%)
- über 3 Paritäten	-	2 (18,2%)	-	-
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				
- unbekannt	2 (40%)	3 (25%)	2 (66,7%)	3 (75%)
- ja	1 (20%)	6 (50%)	-	-
- nein	2 (40%)	3 (25%)	1 (33,3%)	1 (25%)
<b>fam. TU-Belastung</b>				
- keine Belastung	4 (80%)	4 (40%)	2 (100%)	2 (50%)
- Mamma-Ca	-	1 (10%)	-	-
- sonstige Ca	1 (20%)	3 (30%)	-	1 (25%)
- Mamma+sonst. Ca	-	2 (20%)	-	1 (25%)
<b>Histologie</b>				
- seröser Tumor	-	2 (22,2%)	-	-
- papillärer Tumor	-	1 (11,1%)	-	1 (33,3%)
- anderer Tumortyp <sup>1)</sup>	-	3 (33,3%)	2 (66,7%)	-
- serös+papillär	3 (75%)	3 (33,3%)	1 (33,3%)	2 (66,7%)
- serös+papillär+and. Typ	1 (25%)	-	-	-
<b>T-Klassifikation</b>				
- pT1a	-	3 (25%)	1 (25%)	-
- pT2c	1 (20%)	-	-	-
- pT3a	1 (20%)	1 (8,3%)	-	-
- pT3b	2 (40%)	2 (16,7%)	-	1 (25%)
- pT3c	1 (20%)	5 (41,7%)	3 (75%)	3 (75%)
- pT4	-	1 (8,3%)	-	-
<b>N-Klassifikation</b>				
- pNx	3 (60%)	7 (58,3%)	3 (75%)	3 (75%)
- pN0	1 (20%)	4 (33,3%)	1 (25%)	1 (25%)
- pN1	1 (20%)	1 (8,3%)	-	-
<b>M-Klassifikation</b>				
- cM0	5 (100%)	12 (100%)	3 (75%)	3 (75%)
- cM1	-	-	1 (25%)	1 (25%)
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>				
- pL0	4 (100%)	9 (81,8%)	3 (75%)	3 (100%)
- pL1	-	2 (18,2%)	1 (25%)	-

Einflussfaktor	Häufigkeit aufgetretener Rezidive <sup>1)</sup>			
	0 Rezidive (n; %)	1 Rezidiv (n; %)	2 Rezidive (n; %)	3 Rezidive (n; %)
<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>				
- pV0	5 (100%)	12 (100%)	4 (100%)	3 (100%)
- pV1	-	-	-	-
<b>Grading</b>				
- G1	-	1 (9,1%)	-	-
- G1-2	1 (25%)	1 (9,1%)	-	-
- G2	1 (25%)	6 (54,5%)	1 (33,3%)	2 (50%)
- G2-3	1 (25%)	1 (9,1%)	1 (33,3%)	1 (25%)
- G3	1 (25%)	2 (18,2%)	1 (33,3%)	1 (25%)
<b>Grad der Tumorresektion</b>				
- R0-Resektion	2 (50%)	6 (54,5%)	1 (25%)	-
- R1-Resektion	-	5 (45,5%)	1 (25%)	3 (100%)
- R2-Resektion	2 (50%)	-	2 (50%)	-

<sup>1)</sup>  $\chi^2$ -Test (Signifikanzprüfung) ist nicht möglich, da innerhalb der Subgruppen die Fallzahl zu niedrig ist  
(Testvoraussetzungen sind nicht erfüllt)

Tabelle 35: Rezidivhäufigkeit in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen

## 4.18 Dauer des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

Das rezidivfreie Überleben beträgt bei 21 Patientinnen im Mittel  $26,6 \pm 8,0$  Monate (Median: 14 Mon.; Min. 1 Mon. - Max. 170 Mon.).

Einflussfaktor	n	mean $\pm$ SEM	Median	p-Wert
<b>Anzahl Schwangerschaften</b>				0,7526 <sup>1)</sup>
- keine Schwangerschaft	3	17,3 $\pm$ 6,8	11	
- bis 3 Schwangerschaften	14	20,7 $\pm$ 5,2	14	
- über 3 Schwangerschaften	3	66,7 $\pm$ 51,8	22	
<b>Parität</b>				0,7565 <sup>1)</sup>
- Nullipara	4	14,5 $\pm$ 5,6	10,5	
- bis 3 Paritäten	14	32,4 $\pm$ 11,7	16	
- über 3 Paritäten	2	15,0 $\pm$ 7,0	15	
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				0,2783 <sup>1)</sup>
- unbekannt	9	34,9 $\pm$ 17,7	14	
- ja	6	30,0 $\pm$ 7,9	26,5	
- nein	5	12,0 $\pm$ 3,7	11	
<b>fam. TU-Belastung</b>				0,3056 <sup>1)</sup>
- keine Belastung	9	19,0 $\pm$ 6,4	11	
- Mamma-Ca	1	1,0	-	
- sonstige Ca	4	17,8 $\pm$ 4,9	16	
<b>Histologie</b>				0,3114 <sup>1)</sup>
- seröser Tumor	2	35,0 $\pm$ 27,0	35	
- papillärer Tumor	2	7,5 $\pm$ 6,5	7,5	
- anderer Tumortyp <sup>3)</sup>	5	57,6 $\pm$ 29,1	41	
<b>T-Klassifikation</b>				0,0315 <sup>1)</sup>
- pT1a	4	76,0 $\pm$ 31,9	51,5	
- pT2c	1	1,0	-	
- pT3a	1	8,0	-	
- pT3b	3	32,3 $\pm$ 11,9	36	
- pT3c	11	12,0 $\pm$ 2,1	11	
- pT4	1	17	-	
<b>N-Klassifikation</b>				0,2858 <sup>1)</sup>
- pNx	13	32,3 $\pm$ 12,5	14	
- pN0	6	21,3 $\pm$ 5,3	19,5+	
- pN1	2	5,5 $\pm$ 4,5	5,5	
<b>M-Klassifikation</b>				0,3079 <sup>2)</sup>
- cM0	19	28,4 $\pm$ 8,8	17	
- cM1	2	9,5 $\pm$ 4,5	9,5	
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>				0,2184 <sup>2)</sup>
- pL0	16	32,1 $\pm$ 10,2	20	
- pL1	3	11,3 $\pm$ 2,8	9	
<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>				nicht durchführbar
- pV0		26,5 $\pm$ 28,3		
- pV1		-		
<b>Grading</b>				0,2373 <sup>1)</sup>
- G1	1	36	-	
- G1-2	1	51	-	
- G2	10	12,4 $\pm$ 3,2	11	

- G2-3	3	29,7 ± 16,4	18	
- G3	4	12,0 ± 1,7	10,5	
<b>Grad der Tumorresektion</b>				0,1027 <sup>1)</sup>
- R0-Resektion	8	49,2 ± 18,9	38,5	
- R1-Resektion	9	14,3 ± 1,7	14	
- R2-Resektion	2	7,0 ± 2,0	7	

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung mit Kruskal-Wallis-Test; <sup>2)</sup> Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-Test

<sup>3)</sup> muzinös, Borderline-Adeno-Ca, Granulosazelltyp

Tabelle 36: Dauer des rezidivfreien Intervalls in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

Betrachtet man die aufgeführten Einflussfaktoren, so zeigt sich nur für das FIGO-Stadium ein signifikanter Einfluss auf das rezidivfreie Überleben.

#### 4.19 Medianes und mittleres rezidivfreies Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von der Häufigkeit durchgemachter Rezidive (0 - 3 Rezidive)

Rezidive	mittleres rezidivfreies Überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	medianes rezidivfreies Überleben in Monaten (95%-Konfidenzintervall)	Kaplan-Meier-Statistik
kein Rezidiv (n=1)	zu wenig Fälle	zu wenig Fälle	log rank = 2,94 p = 0,4009
1 Rezidiv (n=12)	29,2 ± 6,4 (16,8 - 41,7)	22,0 ± 4,3 (13,6 - 30,4)	
2 Rezidive (n=4)	88,5 ± 49,9 (0 - 186,3)	9,0 ± 55,0 (0 - 116,8)	
3 Rezidive (n=4)	12,0 ± 2,6 (6,9 - 17,1)	10,0 ± 4,0 (2,2 - 17,8)	

Tabelle 37: Medianes und mittleres rezidivfreies Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von der Häufigkeit durchgemachter Rezidive (0 - 3 Rezidive)

Patientinnen ohne Rezidiv weisen ein (noch nicht signifikant) längeres rezidivfreies Überleben auf im Vergleich zu Patientinnen mit 1 bis 3 Rezidiven.

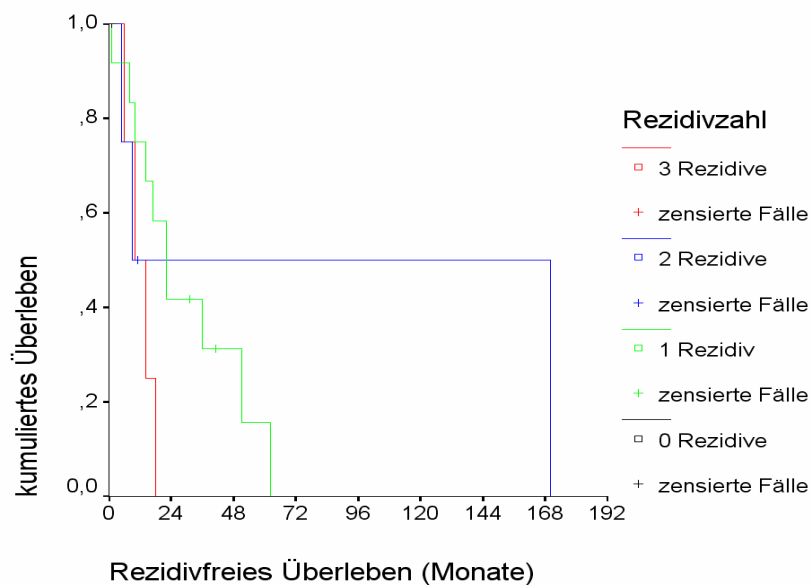


Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben (in Monaten) in Abhängigkeit von der Anzahl der von den Patientinnen durchgemachten Rezidive.

Die kumulierte Überlebensrate bezieht sich auf die ggf. nach Rezidivdiagnostik im weiteren Verlauf verstorbenen Patientinnen bzw. den überlebenden Patientinnen bis zum Ende des Follow up-Zeitraums

## 4.20 Postoperatives Überleben

Im Gesamtkollektiv der 25 Patientinnen mit Ovarialkarzinom betrug das postoperative Überleben im Mittel  $5,2 \pm 3,9$  Jahre (Median: 4,2 Jahre; Minimum: 0,2 Jahre; Maximum: 15,7 Jahre).

Es fand sich kein signifikanter Unterschied der postoperativen Überlebenszeit von Patientinnen mit keinem oder 1 bis 3 Rezidiven (siehe Tabelle 38 und Abbildung 28).

Rezidive	mittleres rezidivfreies Überleben in Jahren (95%-Konfidenzintervall)	medianes rezidivfreies Überleben in Jahren (95%-Konfidenzintervall)	Kaplan-Meier-Statistik
kein Rezidiv (n=4)	$4,8 \pm 1,8$ (1,3-8,3)	$6,1 \pm 2,5$ (1,2 - 11,0)	log rank = 1,51 p = 0,6809
1 Rezidiv (n=12)	$5,6 \pm 1,2$ (3,2 - 8,0)	$3,0 \pm 2,8$ (0 - 8,4)	
2 Rezidive (n=4)	$9,9 \pm 3,5$ (3,0 - 16,7)	$4,2 \pm 3,9$ (0 - 11,8)	
3 Rezidive (n=4)	$4,5 \pm 0,7$ (3,2 - 5,8)	$3,9 \pm 0,8$ (2,4 - 5,4)	

Tabelle 38: Medianes und mittleres postoperatives Überleben von Patientinnen in Abhängigkeit von der Häufigkeit durchgemachter Rezidive (0 - 3 Rezidive)

Kein Rezidiv (n=4) beinhaltet 3 Pat. mit Progress und eine Pat. ohne Rezidiv

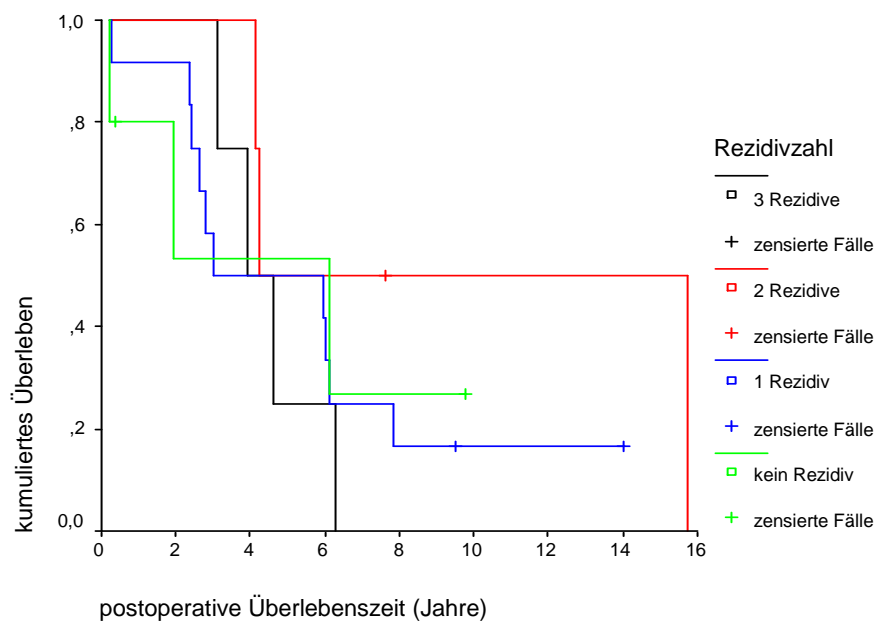


Abbildung 28: Postoperatives Überleben (in Jahren) in Abhängigkeit von der Anzahl der von den Patientinnen durchgemachten Rezidive.

Die kumulierte Überlebensrate bezieht sich auf die ggf. nach Rezidivdiagnostik im weiteren Verlauf verstorbenen Patientinnen bzw. den überlebenden Patientinnen bis zum Ende des Follow up Zeitraums.

## 4.21 Dauer des postoperativen Überlebens (Jahre) in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

Einflussfaktor	n	mean ± SEM	Median	p-Wert
<b>Anzahl Schwangerschaften</b>				0,3762 <sup>1)</sup>
- keine Schwangerschaft	4	7,4 ± 3,3	8,6	
- bis 3 Schwangerschaften	17	4,7 ± 3,2	4,2	
- über 3 Schwangerschaften	3	6,9 ± 7,6	2,8	
<b>Parität</b>				0,2647 <sup>1)</sup>
- Nullipara	5	6,7 ± 3,3	7,6	
- bis 3 Paritäten	17	5,4 ± 4,2	4,6	
- über 3 Paritäten	2	2,6 ± 0,2	2,6	
<b>Hormonelle Kontrazeptiva</b>				0,9438 <sup>1)</sup>
- unbekannt	10	5,2 ± 4,4	4,4	
- ja	7	6,1 ± 4,4	6,0	
- nein	7	4,6 ± 3,4	2,9	
<b>fam. TU-Belastung</b>				0,0845 <sup>1)</sup>
- keine Belastung	12	3,8 ± 2,4	4,1	
- Mamma-Ca	1	3,0	-	
- sonstige Ca	5	6,9 ± 2,9	6,3	
<b>Histologie</b>				0,6188 <sup>1)</sup>
- seröser Tumor	2	4,4 ± 2,3	4,4	
- papillärer Tumor	2	3,8 ± 1,2	3,8	
- anderer Tumortyp <sup>3)</sup>	5	8,4 ± 6,5	7,8	
<b>T-Klassifikation</b>				0,0630 <sup>1)</sup>
- pT1a	4	11,3 ± 4,4	11,8	
- pT2c	1	0,4	-	
- pT3a	2	6,3 ± 4,9	6,3	
- pT3b	5	4,6 ± 3,0	6,0	
- pT3c	12	4,1 ± 1,8	4,0	
- pT4 1	1	0,3	-	
<b>N-Klassifikation</b>				0,2462 <sup>1)</sup>
- pNx	16	5,5 ± 3,6	5,3	
- pN0	7	5,7 ± 4,9	3,9	
- pN1	2	1,5 ± 1,6	1,5	
<b>M-Klassifikation</b>				1,000 <sup>2)</sup>
- cM0	23	5,3 ± 4,1	4,2	
- cM1	2	4,4 ± 0,3	4,4	
<b>Lymphangiosis carcinomatosa</b>				0,1965 <sup>2)</sup>
- pL0	19	5,9 ± 4,2	6,0	
- pL1	3	2,4 ± 2,0	2,8	
<b>Hämangiosis carcinomatosa</b>				nicht durchführbar
- pV0	24	5,3 ± 3,9	4,4	
- pV1		-	-	
<b>Grading</b>				0,05 <sup>1)</sup>
- G1	1	6,0	-	
- G1-2	2	8,8 ± 1,4	8,8	
- G2	10	3,9 ± 2,5	3,4	
- G2-3	4	5,7 ± 1,0	6,1	
- G3	5	2,8 ± 3,0	2,7	

Grad der Tumorresektion				0,1414 <sup>1)</sup>
- R0-Resektion	9	8,0 ± 4,9	7,8	
- R1-Resektion	9	4,2 ± 2,0	3,1	
- R2-Resektion	4	4,1 ± 1,7	4,2	

<sup>1)</sup> Signifikanzprüfung mit Kruskal-Wallis-Test; <sup>2)</sup> Signifikanzprüfung mit Mann-Whitney-Test

<sup>3)</sup> muzinös, Borderline-Adeno-Ca, Granulosazelltyp

Tabelle 39: Dauer des postoperativen Überlebens (Jahre) in Abhängigkeit verschiedener Einflussfaktoren

## 4.22 Einfluss von FIGO, Resektionsstatus, CTX bei Primär-OP und Novantrongabe bei Primär-OP auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs

Einen generellen Überblick über die Einflussfaktoren FIGO (I, III, IV), Resektionsstatus (R0, R1, R2), Novatrongabe (nein/ja), CTX (0=keine, 1=TC, 2=sonstige CTX) gibt die lineare Regressionsanalyse in Bezug auf den Ziel-Faktor "Zeitspanne bis zum Eintritt des 1. Rezidivs (Mon.)".

### Modellzusammenfassung

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,730 <sup>a</sup>	,533	,409	28,811

a. Einflußvariablen : (Konstante), Resektion bei 1. OP, Novatron\_Gabe bei 1./Primär-OP, Figo-Stadium, Chemotherapie bei Primär-OP

Tabelle 40: Modellzusammenfassung

### ANOVA<sup>b</sup>

Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
1	Regression	14237,004	4	3559,251	4,288	,016 <sup>a</sup>
	Residuen	12450,796	15	830,053		
	Gesamt	26687,800	19			

a. Einflußvariablen : (Konstante), Resektion bei 1. OP, Novatron\_Gabe bei 1./Primär-OP, Figo-Stadium, Chemotherapie bei Primär-OP

b. Abhängige Variable: Zeit bis 1. Rezidiv nach 1. OP

Tabelle 41: Anova

Koeffizienten<sup>a</sup>

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Signifikanz	95%-Konfidenzintervall für E	
		B	Standardfehler	Beta			Untergrenze	Obergrenze
1	(Konstante)	42,204	40,840		1,033	,318	-44,85	129
	FIGO-Stadium	-25,218	10,376	-,539	-2,430	,028	-47,33	-3,10
	Novatron bei 1./Primär-OP	,762	15,291	,010	,050	,961	-31,83	33,4
	CTX bei Primär-OP	37,055	18,832	,439	1,968	,068	-3,084	77,2
	Resektion bei 1. OP	6,831	12,182	,131	,561	,583	-19,13	32,8

a. Abhängige Variable: Zeit bis 1. Rezidiv nach 1. OP

Tabelle 42: Koeffizienten

#### 4.23 Vergleich der Einflussfaktoren FIGO, CTX, Resektionsstatus und Novantrongabe (jeweils bei 1. Primär-OP) in Bezug auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs (Monate)

Faktor	Statistik für Zeit bis 1. Rezidiv (Mo.)				p-Wert
	n	mean ± SEM	Med	Min - Max	
<b>FIGO</b>					0,0232 <sup>1)</sup>
- FIGO I	4	76,0 ± 32,0	51,5	31 - 170	
- FIGO II	1	1,0	-	-	
- FIGO III	15	15,8 ± 3,4	11	1 - 51	
- FIGO IV	1	17	-	-	
<b>CTX</b>					0,0559 <sup>1)</sup>
- keine CTX	1	41	-	-	
- Carbo/Taxol (6x)	15	13,8 ± 2,6	11	1 - 36	
- andere CTX-Art	5	62,2 ± 28,7	51	6 - 170	
<b>Resektion</b>					0,2958 <sup>1)</sup>
- R0	9	44,3 ± 17,3	36	1 - 170	
- R1	9	14,3 ± 1,7	14	8 - 22	
- R2	3	10,3 ± 3,5	9	5 - 17	
<b>Novatron-Gabe</b>					0,2264 <sup>2)</sup>
- nein	12	36,1 ± 13,4	19,5	1 - 170	
- ja	9	14,0 ± 3,5	11	1 - 36	

Kruskal-Wallis-Test; <sup>2)</sup> Mann-Whitney-Test

Tabelle 43: Vergleich der Einflussfaktoren FIGO, CTX, Resektionsstatus und Novantrongabe (jeweils bei 1. Primär-OP) in Bezug auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs (Monate)

Schlussfolgerung: FIGO und CTX-Art, jedoch nicht die Resektion oder die Novantrongabe haben einen signifikanten Einfluss auf die Zeitspanne bis zum Auftreten des 1. Rezidivs.

#### 4.24 Nebenwirkungen der i.p. Therapie durch Novantron

Alle 25 Patientinnen hatten im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal intraperitoneal Mitoxantron erhalten. Die häufigsten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Leukopenie und Fieber waren von kurzer Dauer und medikamentös gut zu behandeln. Eine Grad 3/4 Toxizität war so gut wie nicht vorhanden.

16 Patientinnen entwickelten eine Leukopenie Grad 1/2, welche die am häufigsten vorkommende Nebenwirkung der intraperitonealen Chemotherapie von Mitoxantron darstellt. Der niedrigste Wert betrug 1,4/nl. 5 Patientinnen entwickelten Fieber. Ausgeprägte Adhäsionen wurden bei den meisten Patientinnen beschrieben sowohl mit als auch ohne intraperitoneale Novantrongeabe. 4 Patientinnen hatten Subileusymptomatik, die konservativ gut zu behandeln waren. 2 Patientinnen verstarben postoperativ durch Anastomosen- bzw. Nahtinsuffizienz bedingter Peritonitis mit Sepsis. 1 Patientin zeigte eine Fistelbildung.

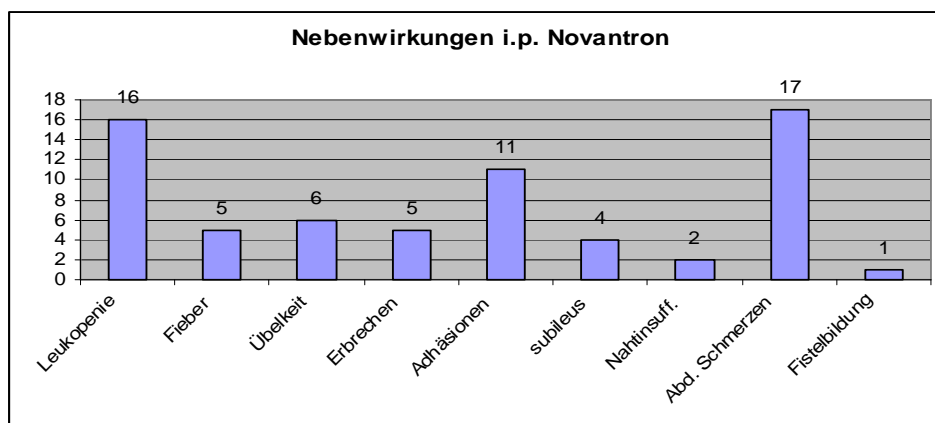


Abbildung 29: Nebenwirkungen des i.p. Novantrons

Insgesamt handelt es sich bei dieser Therapie um eine gut verträgliche Therapie mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil. Die am häufigsten beschriebenen katheterassoziierten Komplikationen konnten hier vermieden werden, weil keine serielle Gabe des Zytostatikums vorgesehen war. Über die liegende Drainage wurde während der Operation Novantron in den Bauchraum appliziert.

Nach drei Tagen wurde diese wieder geöffnet, der Inhalt abgelassen und anschließend die Drainage entfernt. Somit konnten fremdkörperbedingte Adhäsionen oder lagebedingte Kompressionen des Darmes mit konsekutiver Schmerzen des Abdomens verhindert werden, was einen deutlichen Lebensqualitätsvorteil der Patientinnen bedeutet.

Die Leukopenien Grad 1/2, die sich um den 8-10 Tag entwickelten, konnten mit Neupogen problemlos stimuliert werden, wobei maximal drei Gaben notwendig waren. Auch das Fieber wurde antipyretisch und antibiotisch behandelt. Auch bei Übelkeit und Erbrechen

handelte es sich um Grad 1/2 Toxizitäten. Hauptsächlich Paspertin und gelegentlich Vergentan wurden mit gutem Erfolg eingesetzt. Vereinzelt (6 Pat.) kam es auch zu Diarrhoen von kurzer Dauer. Postoperativ abdominelle Schmerzen hatten die meisten Patientinnen, einerseits durch die Operation, andererseits durch das intraperitoneal verabreichte Novantron, welches durch die peritoneale Reizung Schmerzen verursacht. Diese waren gut mit Analgetika zu behandeln.

## **5 Diskussion**

Das Ovarialkarzinom ist aufgrund seiner schlechten Prognose das gynäkologische Karzinom mit der höchsten Mortalitätsrate. Die schlechte Prognose ist einerseits durch die fehlende Früherkennung bedingt, da der Tumor sich klinisch erst in fortgeschrittenen Stadien bemerkbar macht. Eine Entdeckung in den früheren Stadien ist meist eine Zufallsdiagnose.

Prognostische Bedeutung hat das Tumorstadium bei der Erstdiagnose.

Trotz verbesserter operativer Radikalität und verbesserter Chemotherapien sind die Ergebnisse nicht zufriedenstellend. Sowohl bei der Primärtherapie als auch in der Rezidivtherapie ist die komplette Tumoresektion anzustreben, da der postoperative Tumorrest der stärkste unabhängige Prognosefaktor ist mit Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens, der sich effektiv beeinflussen lässt. Die First-Line-Kombinationschemotherapie mit sechs Zyklen Carboplatin und Paclitaxel hat sich als Standard durchgesetzt. Dieses konnte in Studien in Hinblick auf Wirkung und Nebenwirkung gut belegt werden. Trotzdem rezidivieren zwei Drittel der Patientinnen innerhalb der ersten fünf Jahre.

In der Rezidivtherapie, die keinen kurativen Ansatz mehr hat, geht es um die individuell anzupassende Therapie unter Erhalt der Lebensqualität zur Behebung oder Reduzierung der belastenden und einschränkenden Symptome. Ziel der Rezidivtherapie ist Symptomkontrolle, Erhaltung der Lebensqualität, Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und, wenn möglich, auch die Verlängerung des Gesamtüberlebens. Mit den bekannten Monotherapien werden Ansprechraten von ca. 20% erreicht, die eine Verlängerung von 5-9 Monaten bedeuten.

Daher wird Ausschau nach anderen oder zusätzlichen Therapiemöglichkeiten gehalten, die eine Erhöhung der Ansprechraten erreichen, bei guter Verträglichkeit und weniger Belastbarkeit.

In dieser Arbeit wird der Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie mit Novantron bezüglich der Effektivität und der Verträglichkeit untersucht. Die Ergebnisse aus dieser Untersuchung wurden mit denen aus Literaturangaben verglichen.

Für die Untersuchung wurden Patientinnen mit rezidiviertem Ovarialkarzinom, die im Zeitraum von 1999 bis 2005 in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe der Helios Kliniken Krefeld intraoperativ intraperitoneal Novantron erhalten haben, ausgewertet. 25 Patientinnen wurden anhand des OP-Berichtes ausgesucht, 23 waren auszuwerten. Der

Datensatz zweier Patientinnen wurde wegen fehlendem Rezidiv und Kontaktverlust ausgeschlossen.

## **5.1 Alter**

Das Durchschnittsalter unserer behandelten Patientinnen betrug 56 Jahre (Median: 58 Jahre) und ist unter dem in der Literatur angegebenen mittleren Alter von 69 Jahren.

Im Gegensatz zum Mammakarzinom zeigt sich beim Ovarialkarzinom eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit für jüngere Patientinnen als für ältere Patientinnen. In unserem Kollektiv waren die Patientinnen jünger und das kann mit ein Grund für die besseren Überlebensdaten sein.

## **5.2 Menopausenstatus**

84% der Patientinnen waren postmenopausal und 16% prämenopausal bei der Diagnose des Ovarialkarzinoms. Im Durchschnitt befanden sich die Frauen mit 50 Jahren in der Menopause. Der Menopausenstatus zeigt hier keine auffällige Verschiebung und stellt für dieses Kollektiv keine Einflussgröße dar.

Der Einfluss des Menopausenstatus zeigt in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse. Die Mehrzahl der Fall-Kontroll-Studien zeigen kein signifikant erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom bei früher Menarche und später Menopause und andere Studien wiederum zeigen eine Verdoppelung des relativen Risikos bei einer Menopause vor dem 45. Lebensjahr (35).

## **5.3 Parität**

In der Literatur wird die Reduktion des Ovarialkarzinomrisikos mit steigender Schwangerschaftszahl und Geburtenzahl dargestellt (1,19,20,21). Frauen in unserem Kollektiv hatten hauptsächlich 1-3 Kinder und nur zwei Frauen hatten mehr als 3 Kinder und gehören somit zur Risikogruppe mit wenigen Kindern.

## **5.4 Hormonersatztherapie**

Eine Hormonersatztherapie führt zur Erhöhung des Risikos für Ovarialkarzinom und Mammakarzinom. Nach den Angaben der Patientinnen haben 24% eine HRT und 48% keine HRT in Anspruch genommen. Bei 28% waren diesbezüglich keine Angaben vorhanden. Somit gehörte unser Kollektiv nicht zur Risikogruppe der HRT(Hormonersatztherapie)-Anwenderinnen, die eine Erhöhung des Ovarialkarzinomrisikos mit sich bringt.

## 5.5 Familienanamnese und Zweitkarzinome

Mit ca. 10% ist eine genetische Mutation für das vererbte Ovarialkarzinom verantwortlich. Frauen mit einer Mutation des BRCA1/2 Gens haben ein erhöhtes Risiko an einem Mamma- und/oder Ovarialkarzinom zu erkranken (16). 4 Frauen (16%) hatten in der Anamnese Familienangehörige mit Mammakarzinom und 9 Frauen (36%) hatten andere Karzinome. 12 Frauen (48%) hatten keine Malignome in der Familienanamnese. Unser Patientinnengut zeigt mit 16% ein etwas vermehrtes Auftreten des familiären Ovarialkarzinoms, die in der Literatur mit 10% angegeben wird.

2 Patientinnen entwickelten im Verlauf ein Mammakarzinom, das auch mitbehandelt wurde. Eine Patientin hatte eine unauffällige Familienanamnese, bei der anderen waren beide Eltern und ein Bruder, die infolge einer Krebserkrankung gestorben waren.

Es zeigt sich doch ein Risikopatientinnenkollektiv, was die familiäre Häufung und Koinzidenzen zeigt.

## 5.6 Histologie

Es handelt sich zu 88% um epitheliale Tumore, die auch am häufigsten vorkommen. Hauptsächlich serös-papilläres, ein muzinöses Karzinom und zwei Adenokarzinoms ohne weitere Differenzierung. Zusätzlich zwei Keimstrangstromatumore (maligne Granulosazelltumore) (8%) und eine unbekante Histologie (4%). Auch in Literaturangaben gehören epitheliale Tumore zu den am häufigsten vorkommenden histologischen Tumortypen. Der Einfluss der unterschiedlichen histologischen Typen auf das Überleben lässt sich aufgrund der Dominanz des serös-papillären epithelialen Tumors in diesem Kollektiv nicht vergleichen.

## 5.7 FIGO-Stadium

Die Ausbreitung des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist ein wichtiger Prognosefaktor für das Überleben bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Dieses konnte in verschiedenen Studien und multivarianten Analysen belegt werden (4,28,29).

80% unserer Patientinnen hatten bereits bei der Diagnose eines Ovarialkarzinoms ein FIGO III/IV Stadium. Dieses entspricht auch den Literaturangaben, die zeigen, dass die meisten Ovarialkarzinome in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert werden und eine schlechtere Prognose zeigen. Unser Kollektiv gehört somit zur Risikogruppe der fortgeschrittenen Erkrankung mit erhöhtem Rezidivrisiko und einer schlechteren Prognose.

Vergleicht man die Überlebensdaten der einzelnen FIGO-Stadien, erkennt man für die früheren Stadien ein deutlich besseres Gesamt- und rezidivfreies Überleben als für höhere Stadien. Für FIGO-Stadium I konnten wir ein medianes Gesamtüberleben von 179,5 Monaten und für FIGO-Stadium III 51 Monate beobachten. (PFS 116 vs. 11 Monate.)

Die postoperative Überlebenszeit ist bei Patientinnen mit FIGO-Stadium I signifikant am längsten, gefolgt von FIGO-Stadium III und IV, wobei in FIGO-Stadium IV nur eine Patientin vorhanden war ( $p=0,0104$ ).

## 5.8 Postoperativer Tumorrest bei Primäroperation

Zum postoperativen Resttumor gibt es ebenfalls zahlreiche Publikationen, die den postoperativen Resttumor als den stärksten unabhängigen Prognosefaktor belegen (31,32,33,34,35,38,39). Dies gilt sowohl für die Primäroperation als auch für die Sekundäroperation.

Die maximale Tumorentfernung bzw. Tumorfreiheit führt zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. Überlebensdaten aus großen Metaanalysen von Bristow et al., Eisenkop et al. und AGO Studien Gruppe zeigen die prognostische Wertigkeit und Bedeutung der maximalen Tumorreduktion.

In einer großen publizierten Metaanalyse von Bristow et al., 2002 aus ca. 53 Studien zeigte eine maximale Tumorreduktion von mehr als 75% in den Stadien III und IV ein medianes Überleben von 36,8 Monaten. Resttumoren von weniger als 25% führen zu Überlebensreduktion von 23 Monaten (35,40).

In unserem Kollektiv wurde zusammen mit der Primär- und Intervalloperation eine R0-Resektionsrate von 64% erreicht.

Bei Patientinnen mit R0-Resektion bei der Primäroperation konnte ein medianes Gesamtüberleben von 71 Monaten vs. 55,5 Monaten bei R1-Resektion vs. 30 Monaten bei R2-Resektion (PFS 19,5 und 12 und 3 Monate) ( $p=0,0273$ ) beobachtet werden. Der Unterschied ist signifikant.

Die besten Überlebenschancen haben Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom und kompletter Tumorreduktion. Dieses konnten wir auch bei unserem Patientinnenkollektiv gut darstellen. Bei FIGO-Stadium I/II und R0-Resektion konnten wir ein medianes Gesamtüberleben von 144,5 Monaten und bei FIGO-Stadium III/IV und R0-Resektion ein GÜ von 57 Monaten beobachten. Bei R1-Resektion und FIGO-Stadium III/IV sind es 55,5 Monate und für R2-Resektion 30 Monaten. Auch bei der Aufteilung in platinresistente und

platinsensible Rezidive zeigt sich bei platinsensiblen ein deutlicher Vorteil für R0-Resektion und i.p. Novantrongabe.

### **5.8.1 Einfluss des intraperitonealen Novantrons bei Primäroperation**

Eine vergleichende Analyse zum intraperitoneal verabreichten Novantron bei der Primäroperation konnte bei Patientinnen im FIGO-Stadium III durchgeführt werden. Die Hälfte der R0 resezierten Patientinnen erhielten intraoperativ Novantron und die andere Hälfte erhielt kein Novantron. Bei Patientinnen mit i.p. Novantron konnte ein medianes DFS von 22 Monaten beobachtet werden, während Patientinnen ohne i.p. Novantronbehandlung ein medianes DFS von 6 Monaten zeigten. Für Patientinnen mit R1-Resektion konnte kein Vorteil zugunsten der intraperitonealen CTX beobachtet werden. Hier war die Fallzahl sehr klein und für R2-Resektion gab es keine Vergleichsgruppe.

Das Beste Ergebnis bezüglich des progressionsfreien Überlebens zeigten die Patientinnen mit FIGO-Stadium III mit maximaler Tumorreduktion und i.p. Therapie. In Abhängigkeit vom Resttumor zeigen R0 resezierte Frauen ein deutlich besseres rezidivfreies Überleben als R1 resezierte Frauen und diese wiederum ein besseres rez. Überleben als bei R2-Resektion (22 Mon. vs. 10 Mon. vs. 3 Mon. mit i.p. CTX). Zum einen ist aus der Auswertung zu entnehmen, dass der postoperative Resttumor einen starken Einfluss auf das rezidivfreie Überleben hat, zum anderen wird durch die Hinzunahme der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie mit Novantron eine Verbesserung des DFS bei maximaler Tumorreduktion (22 Mon. (+i.p.) vs. 6 Mon.) erreicht.

Unabhängig vom Tumorstadium haben 12 Patientinnen bei der Primäroperation Novantron und 12 Pat. kein Novantron erhalten. Bei der statistischen Auswertung der postoperativen Überlebenszeiten konnte für Patientinnen mit Novantrongabe bei der 1. OP allerdings kein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden ( $p=0,7113$ ). Bei der Darstellung wurden bei der 1. OP 12 Patientinnen mit i.p. Therapie vs. 12 Patientinnen ohne i.p. Therapie verglichen. Diese Schlussfolgerung ist jedoch kritisch zu bewerten. Es konnte keine reine Gruppe mit i.p. Therapie und keine reine Gruppe ohne i.p. Therapie miteinander verglichen werden, da alle Patientinnen im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal i.p. Novantron erhalten hatten und somit es zur Vermischung und Überlappung kam, die nicht zu vergleichen waren. Interessant war trotzdem die Analyse, ob der alleinige Vergleich der i.p. Therapie bei der Primäroperation unabhängig von anderen Einflussfaktoren einen signifikanten Einfluss auf das Überleben zeigen konnte.

Zusammenfassend kann man aber sagen, dass neben dem postoperativen Resttumor mit R0-Resektion, durch die zusätzliche Hinzunahme der i.p. Chemotherapie mit Novantron eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens zu erreichen ist, wie dieses in der Subgruppe für FIGO-Stadium III, R0-Resektion + i.p.-Therapie gezeigt werden konnte.

In Zusammenschau aller FIGO-Stadien zeigt sich deutlich eine signifikante Korrelation zwischen maximaler Tumorreduktion bei Primäroperation und Verbesserung des rezidivfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens. 48% unserer Patientinnen hatten bereits bei der Primäroperation intraperitoneal Novantron erhalten.

Bei R0-Resektion konnte ein medianes Gesamtüberleben von 71 Monaten und ein medianes rezidivfreies Überleben von 19,5 Monaten beobachtet werden. Das mediane Überleben nach dem Rezidiv war 36 Monate. Bei R1-Resektion war ein medianes Gesamtüberleben von 55,5 Monaten, nach dem Rezidiv 22 Monate (DFS 12 Monate) und bei R2-Resektion ein GÜ von 30 Monaten (DFS 1 Monat) zu beobachten. In der GOG 172 Studie, die die längsten Überlebensdaten zur intraperitonealen Chemotherapie in der Adjuvanz mit progressionsfreiem Überleben von 24,3 Monaten und medianem Überleben von 56-59 Monaten darlegte, erhielten die Patientinnen in regelmäßigen Abständen intraperitoneale Chemotherapie zur systemischen Therapie. Unter 50% unserer Patientinnen erhielten während der Primäroperation einmalig intraperitoneal Novantron, deshalb ist ein direkter Vergleich unserer Überlebensdaten mit den Daten dieser Studie nicht sinnvoll.

In den Studien z.B. AGO OVAR/GOG 158, beim Vergleich des Überlebens in Abhängigkeit vom Resttumor, werden mediane Überlebensdaten von 57 Monaten und 56,5-59,5 Monaten angegeben (22,81). Die besseren Überlebensdaten unserer Patientinnen können durch die zusätzliche intraperitoneale Chemotherapie bedingt sein.

## **5.9 Postoperative Chemotherapie**

Die Standardtherapie mit Carboplatin/Taxol erhielten 60% der Patientinnen.

8% erhielten aufgrund ihres hohen Alters Carboplatin-Mono und 20% erhielten andere Chemotherapien wie PC und einmal FEC.

68% unserer Patientinnen erhielten eine platinhaltige Chemotherapie. Bei der Analyse der Überlegenheit der Therapien untereinander konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieregimen beobachtet werden.

## 5.10 Rezidive

Trotz maximaler operativer und medikamentöser Therapien rezidivieren 65% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom. In dieser Situation ist eine kurative Behandlung nicht mehr möglich. Etabliert hat sich die Einteilung der Rezidive in *platinresistente* (platinfreies Intervall <6 Monate) und *platinsensible* (platinfreies Intervall >6 Monate) Karzinome (49). Nur wenige Autoren benutzen das Intervall zwischen 6-12 Monaten als intermediäres oder teilweise platinsensibles Intervall.

### 5.10.1 Platinresistente Rezidive

In unserem Kollektiv entwickelten 28% der Patientinnen (7 Pat.) ein Rezidiv/Progress innerhalb von <6 Monaten und zählten zum platinresistenten Rezidiven mit einer schlechteren Prognose.

Beim Frührezidiv wird primär eine 2.line-Chemotherapie durchgeführt.

Als Chemotherapien wurden Taxol, 5FU/Navelbine und Ovastat eingesetzt. Patientinnen mit platinresistentem Rezidiv erhielten bereits hauptsächlich bei der Primäroperation intraperitoneal Novantron. Nur eine Patientin mit Frührezidiv wurde operiert und intraperitoneal mit Novantron behandelt. Diese zeigte nach dem Rezidiv eine Überlebenszeit von 29 Monaten. Die Intervalle bis zum nächsten Rezidiv bzw. Progress waren sehr unterschiedlich und eine operative Intervention konnte nicht bei jedem erneut aufgetretenen Rezidiv durchgeführt werden. Drei Patientinnen aus unserem Kollektiv waren nach Intervalloperation progredient und lebten im Schnitt 28,6 Monate nach Progress (Median: 18 Mon. (3Mon.-18Mon.-65Mon.)).

Bei Patientinnen mit 3-4 Rezidiven waren längere rezidiv/progressionsfreie Intervalle z.B. von 6, 8, 17 und 16 Monaten und andere von 25, 7 und 5 Monaten zu beobachten. Diese erhielten mindestens 2 Mal Novantron. Aufgrund der unterschiedlichen Verläufe, die kaum miteinander zu vergleichen waren, ist eine genaue Darlegung und Auswertung nicht möglich. Allen Patientinnen gemein ist aber, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens einmal intraoperativ intraperitoneal Novantron erhalten haben. 2 Patientinnen konnten sogar nach Ansprechen und erneutem Rezidiv R1 und R2 reseziert werden.

Für platinrefraktäre Rezidive werden mediane Überlebenszeiten von 36-40 Wochen angegeben, zum Teil auch Angaben bis zu 20 Monaten. Der Vergleich des postoperativen Überlebens nach dem 1. Rezidiv mit Literaturangaben zeigt, dass bei unserem platinresistenten Patientinnenkollektiv mit intraperitonealer Chemotherapie (hauptsächlich bei Primäroperation) ein medianes Überleben nach dem 1. Rezidiv mit 33 Monaten, bei

einem medianen Gesamtüberleben von 41,5 Monaten ein gutes Ergebnis für diese Patientinnengruppe ist.

### 5.10.2 Platinsensible Rezidive nach 6 Monaten

Rezidiv nach 6 Monaten entwickelten 68% der Patientinnen (17 Pat.).

Bei der Operation konnte 4x R0-(23,5%), 8x R1-(47,1%) und 4x R2-Resektion (23,5%) durchgeführt werden.

Beim ersten Rezidiv erhielten fast alle- bis auf eine operierte Pat.- i.p. Novantron (94,2%). Auch beim Rezidiv ist der postoperative Tumorrest eines der stärksten Prognosefaktoren. Eine R0-Resektion wurde beim ersten Rezidiv 4x erreicht und in den weiteren Verläufen insgesamt 9x erreicht. R1-Resektion 10x und R2-Resektion 6x.

In der retrospektiven Analyse der AGO zur Rolle der Sekundäroperation hat sie ein medianes Überleben der Patientinnen von 45,2 Monaten vs. 19,7 Monaten zugunsten kompletter Tumoresektion zeigen können. Auch in der Analyse von Sehouli et al ist ein größeres Patientinnenkollektiv analysiert worden mit medianem Überleben von 42,3 Monaten bei R0-Resektion, 17,7 Monate bei Resttumoren von <1cm und 7,7 Monate beim Resttumor von >1cm.

Führt man eine Subgruppenanalyse bezüglich des Tumorrestes in unserer Gruppe durch, so haben wir bei platinsensiblen Rezidiven mit R0-Resektion (29,4%) im Rahmen einer Sekundärchirurgie ein medianes krankheitsfreies Intervall von 17,5 Monaten, ein medianes Überleben nach dem Rezidiv von 59,5 Monaten bei einem Gesamtüberleben von 81 Monaten (im Vergleich zu 45,2 Monaten medianes Überleben bei R0-Resektion von Harter et al 2006, Sehouli et al medianes Überleben 42,3 Monate). Bei R1-Resektion ein PFS von 6 Monaten, medianes Überleben nach dem Rezidiv von 21 Monaten bei einem Gesamtüberleben von 55,5 Monaten. R2-Resektion mit einem PFS von 4,5 Monaten, medianes Überleben nach Rezidiv 22 Monate und GÜ 61 Monate. Auch hier erkennt man die Korrelation mit maximaler Tumorentfernung und der damit verbundenen Verbesserung des Überlebens. Im Vergleich zu anderen Untersuchungen, die die Effektivität der intraperitonealen Chemotherapie nach der Primäroperation untersucht haben, wie die GOG 104,114 und 172 mit PFS von 24-28 Monaten und medianem Überleben von 49-65,6 Monaten, haben wir bei unseren Ergebnissen mit i.p. Therapie während der Rezidivchirurgie mit medianem Überleben von 59,5 Monaten (GÜ 81 Monate) auch vergleichbar gute Ergebnisse. Wenn man bedenkt, dass in den o.g. Studien unterschiedliche Medikamente und unterschiedliche i.p. Therapien eingesetzt wurden, und durch die regelmäßige Applikation der intraperitonealen Therapie mehr Nebenwirkungen

aufgetreten sind, ist das intraoperativ intraperitoneal gegebene Novantron mit gleich guten Ergebnissen jedoch weniger Toxizitäten eine sehr gute Alternative. Eine Untersuchung mit größerem Patientinnenkollektiv wäre hier anzustreben.

Nach intraperitonealer Novantronapplikation wurde in der Rezidivtherapie Chemotherapien wie Reinduktion mit Carboplatin/Taxol (4x), Carboplatin Mono (1x), Caelyx (2x), 5-FU/Navelbine (4x), Treosulfan und Cisplatin Mono eingesetzt.

Vergleicht man das Überleben der Patientinnen bezüglich der angewandten palliativen i.v. Chemotherapie ergeben sich folgende Überlebensdaten (100):

2nd-Line: Paclitaxel/Carboplatin:	37,4 Monate
Gemcitabin/Carboplatin:	19,4 Monate
Liposomales Doxorubicin:	15,9 Monate
Topotecan:	18,2 Monate
Überleben palliative Therapien:	29,0 Monate

Bei unseren Patientinnen ist zusätzlich 5-FU/Navelbine und im weiteren Verlauf als 3th-line Therapie Ovastat, Endoxan und Tamoxifen zum Einsatz gekommen.

Betrachtet man die Überlebenszeiten der 17 platinsensiblen Rezidive >6 Monate, so haben wir ein medianes Überleben nach Rezidivdiagnose von 31 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 71 Monaten.

## **5.11 Rezidivchirurgie mit intraoperativer intraperitonealer**

### **Novantroninstillation**

Vergleichen wir die Ergebnisse unserer Patientinnen bezüglich des Resttumors während der Rezidivchirurgie mit anderen Daten, so bestätigt sich auch bei uns die positive Korrelation einer maximalen Tumorentfernung mit Verbesserung des Überlebens. Wir konnten ein medianes Überleben von 59,5 Monaten nach dem Rezidiv für platinsensible Rezidive mit R0-Resektion beobachten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 81 Monate. Bei R1-Resektion war das mediane progressionsfreie Intervall 6 Monate, das mediane Überleben nach dem Rezidiv 21 Monaten bei einem Gesamtüberleben von 55,5 Monaten.

Bei R2-Resektion war das progressionsfreie Intervall mit 4,5 Monaten deutlich kürzer. Hier konnten wir immerhin noch ein medianes Überleben nach dem Rezidiv von 22 Monaten ein medianes Gesamtüberleben von 61 Monaten beobachten. Zusammenfassend zeigt unser Kollektiv ein deutlich besseres Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest im

Vergleich zu Daten aus anderen Untersuchungen, die ein medianes Überleben von 42,5 Monaten bei R0-Resektion (ohne i.p. Therapie) angeben (18).

Insgesamt sind das sehr gute Überlebensdaten, die einen Vorteil durch die intraoperative intraperitoneale Chemotherapie mit Novantron darstellen. Auch wenn unser Kollektiv mit 25 Patientinnen sehr klein ist, ist im Vergleich zur Literaturangaben die Verlängerung des rezidivfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens mitunter auch auf den positiven Einfluss der intraperitonealen Therapie zurückzuführen.

## **5.12 Nebenwirkungen**

Bei den Nebenwirkungen handelte es sich hauptsächlich um Neutropenien Grad 1/2, die mit maximal drei Gaben G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) zu behandeln waren. Postoperative Adhäsionen kamen sowohl bei Patientinnen mit als auch ohne Novantrongeabe vor. Ein erhöhtes Vorkommen bei i.p. Behandlung konnte nicht gezeigt werden. Auch der postoperative Abdominalschmerz war von Operationsschmerz nicht zu unterscheiden, zumal mit Analgetikagabe die Symptome sich gut besserten. Übelkeit und Erbrechen Grad 1/2 konnte gut mit Paspertin behandelt werden.

4 Patientinnen hatten Subileus, welcher durch konservative Maßnahmen behandelt wurden. 2 Patientinnen mit Nahtinsuffizienz und ein Patientin mit Fistelbildung.

Es handelt sich hauptsächlich um Grad1/2 Toxizitäten, wobei Neutropenie am meisten vorgekommen ist. Insgesamt ist es jedoch eine Therapie mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil.

## 6 Zusammenfassung

Trotz deutlich verbesserter Operationstechniken und hoher Ansprechraten von ca. 75% der First-Line-Chemotherapie mit Paclitaxel und Carboplatin entwickeln etwa 65% der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ein Rezidiv oder eine Tumorprogression und versterben an ihrer Erkrankung (37).

Kommt es zu einem Rezidiv ist eine Heilung nicht mehr möglich.

In der Rezidivsituation des Ovarialkarzinoms kommt es neben der Tumorkontrolle hauptsächlich auf Symptomkontrolle und auf die Erhaltung der Lebensqualität der Patientinnen an. Trotz bisheriger Fortschritte bleibt die Therapie des fortgeschrittenen und rezidierten Ovarialkarzinoms unbefriedigend. Der Blick geht weiter in Richtung zusätzlicher Behandlungsmöglichkeiten, die ein gutes Ansprechen bei akzeptablen Nebenwirkungen zeigen.

Bisherige Untersuchungen und retrospektive Analysen der intraperitonealen Chemotherapie zeigen durch ihre hohe lokale Konzentration eine gute Wirksamkeit mit Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (5,5 Mon.), teilweise auch des Gesamtüberlebens (15,9 Monate) (37). Die längsten Überlebensdaten zeigte die GOG 172 Studie, mit PFS von 28 vs. 22 Monaten und GÜ von 56-59 Monaten. In den meisten Untersuchungen wurde die intraperitoneale Chemotherapie zyklisch über einen in den Bauch eingesetzten Katheter appliziert, was vermehrt zu katheterassoziierten Komplikationen führte und die Therapie deshalb abgebrochen wurde. Durch die zyklische Kombination von i.v. und i.p. Chemotherapie kam es gehäuft zu Grad 3/4 Toxizitäten, wodurch die intraperitoneale Therapie keine gute Akzeptanz fand und sich nicht durchsetzen konnte.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist beim rezidierten Ovarialkarzinom den Einfluss der intraoperativen intraperitonealen Gabe von Novantron auf das rezidivfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben zu analysieren. Wichtig bei dieser Anwendung waren zusätzlich das Nebenwirkungsprofil, die Durchführbarkeit und die Akzeptanz.

In dieser Arbeit wurde die intraoperative intraperitoneale Applikation von Novantron hauptsächlich in der Rezidivsituation untersucht. Zu Novantron gibt es gute Ergebnisse bezüglich der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen. Die einmalige intraperitoneale Applikation während der Operation, die für drei Tage im Bauchraum belassen wird, ist eine akzeptable und vom Handling eine gut durchführbare Therapieform. Dadurch werden katheterassoziierte Komplikationen vermieden. Durch die einmalige Gabe während der Operation wird ein ständiger Summationseffekt durch periodische Gaben vermieden,

wodurch diese Therapieform noch mehr an Attraktivität gewinnt und zur besseren Compliance führt.

Am Helios Klinikum Krefeld führten wir eine retrospektive Analyse von Ovarialkarzinompatientinnen durch, die während ihrer Rezidivoperation intraperitoneal Novantron erhalten hatten. Bei unseren 25 Patientinnen, die etwas jünger waren (56 Jahre) als das durchschnittliche Alter der Ovarialkarzinompatientinnen, mit hauptsächlich FIGO-Stadium III/IV (80%), Grad 2/3 (84%) und epithelialen Tumoren (84%) gehörten zur Gruppe mit hohem Rezidivrisiko und schlechter Prognose. 100% der Patientinnen wurden primär operiert: R0-Resektion: 64 %, R1-Resektion: 20% und R2-Resektion: 16%.

Unabhängig vom Resttumor beobachteten wir in unserem Patientinnenkollektiv ein medianes progressionsfreies Intervall von 14 Monaten bis zum 1. Rezidiv. Das mediane Überleben nach dem 1. Rezidiv betrug 33,5 Monate bei einem Gesamtüberleben von 59 Monaten (Abfrage bis Dez/2011).

Für R0-Resektion bei der Primäroperation waren ein medianes DFS von 19,5 Monaten und ein medianes Überleben von 36 Monaten (GÜ 71 Monaten) zu beobachten. Bei R1-Resektion ein DFS von 12 Monaten und Überleben von 22 Monaten (GÜ 55,5 Monaten), bei R2-Resektion DFS von 3 Monaten und GÜ von 30 Monaten. Der Einfluss des postoperativen Resttumors auf das DFS und das GÜ war signifikant.

Während der Primäroperation erhielten 48% der Patientinnen i.p. Novantron. Bereits hierbei konnte für eine bestimmte Patientinnengruppe (FIGO-Stadium III) in Abhängigkeit von maximaler Tumorentfernung der positive Einfluss der i.p. Therapie im Vergleich zu keiner i.p. Therapie beobachtet werden. Dabei war das beste Ergebnis für FIGO-Stadium III, R0-Resektion und i.p. Novantron mit rezidivfreiem Intervall von 22 Monaten im Vergleich zu 6 Monaten ohne i.p. Therapie zu beobachten. Für R1- und R2-Resektion war dieser Vorteil nicht zu sehen. Carboplatin und Taxol als adjuvante Standardchemotherapie wurde in 60% der Fälle eingesetzt.

Die Aufteilung der Rezidive erfolgte in platinsensible(>6 Monate) und platinrefraktäre(<6 Monate) Rezidive.

Bei den platinrefraktären Rezidiven mit schlechterer Prognose lag das beobachtete mediane Überleben nach dem 1. Rezidiv bei 33 Monaten, die länger war als die Überlebensdaten aus der Literatur mit ca. 30 Monaten bei unselektierten Patientinnen. Das mediane Gesamtüberleben unserer Patientinnen lag bei 41,5 Monaten. Als Chemotherapie kamen hauptsächlich Taxol, zum Teil auch 5-FU/Navelbine zum Einsatz.

Interessant war der Verlauf von 2 platinrefraktären Patientinnen mit noch 3-4 weiteren Rezidiven. Die Intervalle zwischen den Rezidiven waren 6, 8, 16, 17 Monate und 25, 7 und 5 Monate.

Ein platinsensibles Rezidiv entwickelten 17 (68%) Patientinnen. Das mediane Überleben nach dem 1. Rezidiv betrug 31 Monate bei einem Gesamtüberleben von 71 Monaten. In Abhängigkeit vom postoperativen Resttumor konnte für R0-Resektion ein Überleben nach dem Rezidiv von 44 Monaten und bei einem Gesamtüberleben von 81 Monaten beobachtet werden. R1-Resektion 21 Monate (GÜ 55,5 Monate), R2-Resektion 4,5 Monate (GÜ 61 Monaten).

Als i.v. Chemotherapie wurde Carboplatin/Taxol, Carboplatin Mono, Caelyx und Treosulfan/Gemzar eingesetzt. Im weiteren Verlauf kamen auch Therapien wie Ovastat, Topotecan und Tamoxifen zum Einsatz.

In unserem Kollektiv entwickelten 8 Patientinnen nach einem medianen rezidivfreien Intervall von 9,5 Monaten ein 2. Rezidiv und wurden erneut operiert: 62,5% R0-Resektion und 62,5% erhielten intraoperativ Novantron. Patientinnen mit 2. Rezidiven zeigten ein medianes Überleben nach dem Rezidiv von 29 Monaten (GÜ 59 Monate). Nach einem medianen DFS von 6,5 Monaten entwickelten 4 Patientinnen ein 3. Rezidiv. Hier konnte ein Überleben von 17 Monaten nach dem 3. Rezidiv beobachtet werden (GÜ 52 Monate). Alle Patientinnen erhielten in der Rezidivoperation mindestens 1x intraperitoneal Novantron.

Bei den Nebenwirkungen handelte es sich hauptsächlich um Neutropenien Grad 1/2, keine Grad III/IV Nebenwirkungen. Abdominalschmerzen, Übelkeit und Erbrechen Grad 1/2 konnten gut mit Analgetika und Antiemetika behandelt werden.

Bei 4 Patientinnen wurde Subileus, bei 2 Patientinnen Nahtinsuffizienz und bei einer Patientin eine Fistelbildung beobachtet.

Insgesamt war jedoch die Therapie gut verträglich und wenig belastend.

Im Vergleich zu anderen wenigen Publikationen in der Rezidivsituation mit intraperitonealer Chemotherapie, sind es hoffnungsvolle Ergebnisse. Gleichzeitig war diese Therapie mit weniger Nebenwirkungen vergesellschaftet. Es wurde kein Katheter eingesetzt, so dass die meist befürchteten und belastenden katheterassoziierten Komplikationen ausblieben. Durch fehlende zyklische Gaben wurden Summationseffekte mit gesteigerter Toxizität vermieden.

Eine Beurteilung der Qualität und Effektivität der Rezidivtherapie mit intraoperativer intraperitonealer Novantrongeabe im Rahmen einer retrospektiven Analyse bei einer kleinen

Fallzahl der Patientinnen mit heterogenen Verläufen ist schwierig. Durch diese Arbeit ermittelte Ergebnisse auf die Gesamtbevölkerung zu übertragen und allgemeingültige Aussagen zu treffen ist nicht ausreichend. Es müssen weitere Studien und Untersuchungen mit größerem Patientinnenkollektiv durchgeführt werden.

Diese Arbeit soll jedoch den Blickwinkel auf die intraperitoneale Chemotherapie mit Novantron richten, die bei einfacher Durchführbarkeit und akzeptablem Nebenwirkungsprofil einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf der Ovarialkarzinompatientinnen zeigt. Dabei ist es wichtig, wie schon in der DESKTOP-Studie herausgefunden wurde, dass eine gezielte Auswahl von Patientinnen getroffen werden muss, die von einer Sekundäroperation profitieren.

Für ausgewählte Patientinnen stellt die intraoperative intraperitoneale Chemotherapie mit Novantron eine wirkungsvolle und schonende Therapie dar.

Das Behandlungskonzept aus Operation mit maximaler Tumorentfernung, intravenöser Systemtherapie und intraoperativer lokaler Chemotherapie bietet gerade bei Patientinnen mit einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eine viel versprechende Therapiestrategie mit akzeptablem Nebenwirkungsprofil dar. Die bisherigen positiven und hoffnungsvollen Ergebnisse dieser Therapie müssen in weiteren Studien evaluiert und an einem größeren Patientinnenkollektiv (prospektiv) untersucht werden.

## 7 Literatur

- (1) **Kreienberg**, Du Bois, Pfisterer Schindelmann, Schmalfeldt  
Management des Ovarialkarzinoms interdisziplinäres Vorgehen, 2009, S 60.
- (2) **Robert-Koch-Institut**: Krebs in Deutschland, 9.Auflage,2013, Geschätzte Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010,(RKI-Schätzungen)
- (3) **Jänicke F.** Entwicklung der operativen und systemischen Therapie  
Deutsches Ärzteblatt 96, Heft 5, Feb. 1999 (Tab 1, A-282) (45)
- (4) **Sehouli J.** Multimodales Management maligner Ovarialtumore
- (5) **Frauenheilkunde**, Feige 3.Auflage 2006, Elsevier GmbH, Urban& Fischer, München
- (6) **Robert-Koch-Institut**, Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland 1990-2010, Ergebnisse zur Prävalenz, S. 93-97
- (7) **Robert-Koch-Institut**: Erkrankung- und Sterberisiko in Deutschland nach Alter (Datenbasis 2010) 9.Ausgabe/2013
- (8) **Robert-Koch-Institut** Krebs in Deutschland.8.Ausgabe/2012  
Entwicklung von Inzidenz und Mortalität
- (9) **The Lancet** Ovarian cancer and oral contraceptives. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Pages 303-314,26 Jan 2008
- (10) **Ärzteblatt** "Meta-Analyse: " Pille vermeidet Ovarialkarzinome Jan 2008
- (11) **Kauff** .,Domchek S.M., Friebel T.M., Robson M.E., Lee J., Garber J.E., Isaacs C., Evans D.G., Lynch H., Eeles R.A., Neuhausen S.L., Daly M.B.,Matloff E., Blum J.L., Sabbatini P., Barakat R.R., Hudis C., Norton L.,Offit K., Rebbeck T.R. Riskreducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. J Clin Oncol 2008; 26:1331-1337
- (12) **Sevelda P.,U.** Denison Manual der gynäkologischen Onkologie, Epitheliales Ovarialcarzinom. Epidemiologie und Ätiologie
- (13) **Carlson JW**, Miron A at all. J. Clin Oncol. 2008 Serous tubal intraepithelial carcinoma. Its potential role in primary peritoneal carcinoma and serous cancer prevention.
- (14) Interdisziplinäre **S2k-Leitlinie** für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumore, Genetisches Risiko, AGO,DGGG, DKG
- (15) **Beckmann**: Epidemiologie, Genetik und Prävention des Ovarialcarzinoms Ovarialkarzinom: State of Art, 2001. S. 2

- (16) **Meindl** A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK: Hereditary breast and ovarian cancer-new genes, new treatments, new concepts. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(19:323-330)
- (17) **Domchek** SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, Garber JE, Neuhausen SL, Matloff E, Pichert G, Van t'Veer L, Tung N, Weitzel JN, Couch FJ, Rubinstein WS, Ganz PA, Daly MB, Olopade OI, Tomlinson G, Schildkraut J, Blum JL, Rebbeck TR.  
Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality *JAMA*. 2010 Sep 1;304(9):967-75
- (18) **Olopade** OI, Artioli G  
Efficacy of risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with BRCA-1 and BRCA-2 mutations. *Breast J*. 2004 Jan-Feb; 10 Suppl 1:S5-9.
- (19) **Whittemore** AS, Harris R, Itnyre J.  
Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992 Nov 15;136(10):1184-203.
- (20) **Whiteman** DC, Murphy MF, Cook LS, Cramer DW, Hartge P, Marchbanks PA, Nasca PC, Ness RB, Purdie DM, Risch HA.  
Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Jul 19;92(14):1172-7.
- (21) **Whiteman** DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC.  
Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jan;12(1):42-6
- (22) **Riman** T, Persson I, Nilsson S.  
Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Dec;49(6):695-707.
- (23) **Tsilidis** KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Fournier A, Dahm CC et al  
Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European Prospective investigation into cancer and nutrition. 2011 June 3.

- (24) **Anderson** GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1739-48.
- (25) **Rodriguez** C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*. 2001 Mar 21;285(11):1460-5
- (26) AGO Ovar, **S2k-Leitlinie** (Version 1.0., Mai 2007) Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie maligner Ovarialtumoren.
- (27) **Bühling** Kai J., Wolfgang Friedmann Intensivkurs Gynäkologie Prognosefaktoren S. 421
- (28) **Dembo** AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bush RS, Kjorstad K Prognostik factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1990 Feb; 75(2):263-73
- (29) **Sevela** P, Vavra N, Schemper M, Salzer H. Prognostic factors for survival in stage I epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 1990 May 15;65(10):2349-52
- (30) **Fischer** D, Thill M., Diedrich K., Friedrich M. Die operative Therapie des Ovariakarzinoms. *Gynäkologische Onkologie. Frauenarzt* 49 2008, Nr. 2. Tab 6, Seite 121
- (31) **Piver** MS, Baker T, The potential for optimal (less than or equal to 2 cm) cytoreductive surgery in Advanced Ovarian carcinoma at a tertiary medical center: a prospective study. *Gynecol Oncol*. 1986 May; 24(1): 1-8
- (32) **Harter** P, Pfisterer J, du Bois. Cytoreduktive surgery for Ovarian cancer Cytoreductive Surgery in gynecologic Oncology: A Multidisciplinary Approach, 2010: 35-49
- (33) **Elatter** A, Bryant A, Winter-roach BA, Hatem M, Naik R Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10; (8): CD007565
- (34) **Tingulstad** S, Skjeldestad FE, Halvorson TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer, *Obstet gynecol*. 2003 May; 101 (5 Pt 1): 883-891 (Sevela OKP 2010)

- (35) **Bristow RE**, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ  
Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 1;20(5):1248-59
- (36) **Eisenkop SM**, Friedman RL, Wang HJ  
Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. A prospective study.  
*Gynecol Oncol.* 1998 May; 69(2): 103-8
- (37) **Shouli J.** Neue Daten vom ASCO 2009 zum Ovarialkarzinom
- (38) **du Bois A.** Die Bedeutung der Operation (Faktor Tumorrest) als Prognosefaktor beim primären Ovarialkarzinom. Key note lecture. State-of the Art Meeting der Organkommission Ovar. Der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie München 2009. Der Einfluss von Tumorrest auf den weiteren Verlauf: Was ist "optimal"? [www.ago-online.de/fileadmin/.../ovar\\_09\\_07\\_prognose\\_tumorrest.pdf](http://www.ago-online.de/fileadmin/.../ovar_09_07_prognose_tumorrest.pdf)
- (39) **Shouli J.** Moderne Therapie des Ovarialkarzinoms
- (40) **Eisenkop SM**, Spirtos NM. The clinical significance of occult macroscopically positive retroperitoneal nodes in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2001;82:143–149.
- (41) **Alberts DS**  
Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer.  
*Semin Oncol.* 1995 Oct;22(5 Suppl 12):88-90
- (42) **Piccart Mj**, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen et al  
Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamid in woman with advanced epithelial ovarian cancer: T´three-yesr results.  
*J Natl Cancer Inst.* 2000 May 3;92(9):699-708
- (43) **Shouli, C.** Fotopoulou, G. Oskay-Özcelik, D. Koensgen-Mustea, A. Mustea, U. Neumann, H. Weidemann, P. Neuhaus, W. Lichtenegger Quelle: Springer Medizin Verlag (2008) Operative Therapie beim Ovarialkarzinomrezidiv. Stellenwert und praktische Aspekte Zeitschrift: *Der Onkologe*, 2008/2
- (44) **Högberg T**, Glimelius B, Nygren P  
SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Healt Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer.  
*Acta Oncol.* 2001;40(2-3):340-60

- (45) **Mahner S**, du Bois A, Sehouli J, Meier W, Kurzeder C, Wagner U, Pfisterer J.  
Bevacizumab in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms  
Stellungnahme der Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft  
Gynäkologische Onkologie (AGO) zu den Ergebnissen zweier  
internationaler Phase-III Studien zum Einsatz von Bevacizumab beim  
primären Ovarialkarzinom und zu der Europäischen Zulassung.
- (46) **AGO** Ovarialkarzinom: Ergebnisse der Qualitätssicherungserhebung der AGO  
Zeitschrift online-Ausgabe 05-03
- (47) **du Bois A**, Schmalfeldt B, Meier W, Sehouli J,  
Jacobus Pfisterer für die AGO Kommission Ovar, die AGO  
Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) und die NOGGO  
Ovarialkarzinom: Ist die intraperitoneale Therapie wirklich neuer Standart?
- (48) **du Bois A**, Rochon J, Lamparter C, Fisterer J  
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) Kommission Ovar  
Die Qualität der Rezidivtherapie beim Ovarialkarzinom in Deutschland  
Frauenarzt 50 (2009) Nr. 11; 952-956
- (49) **Pfisterer J**. Therapie des Ovarialkarzinoms J. Huober Univ.-Frauenklinik  
Tübingen Tab. Verteilung der Rezidive 2005
- (50) **Harter P**, du Bois, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S et al.  
Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische  
Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial.  
Ann Surg Oncol. 2006 Dec;13(12):1702-10
- (51) **Eisenkop SM**, Friedman RL, Spirtos NM  
The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients  
with recurrent epithelial ovarian carcinoma. Cancer 2000 Jan 1;88(1):144-53
- (52) **Eisenkop SM**, Friedman RL, Wang HJ.  
Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer.  
A prospective study. Cancer. 1995 Nov 1;76(9):1606-14.
- (53) **Salani R**, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL 2<sup>nd</sup>, Gardner GJ,  
Armstrong DK, Bristow RE. Secondary cytoreductive surgery for localized,  
Recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and  
survival outcome. Cancer. 2007 Feb 15;109(4):685-91

- (54) **Tebes SJ**, Sayer RA, Palmer JM, Tebes CC, Martino MA, Hoffman MS. Cytoreductive surgery for patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007 Sep;106(3):482-7. Epub 2007 Jun 27
- (55) **Ramirez I**, Chon HS, Apte SM  
The role of surgery in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Control.* 2011 Jan;18(1):22-30
- (56) **Bristow RE**, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2009 Jan;112(1):265-74. Epub 2008 Oct 19.
- (57) **Shouli J**, Richter R, Braicu EI, Bühling KJ, Bahra M, Neuhaus P, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Role of secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer relapse: who will benefit? A systematic analysis of 240 consecutive patients. *J Surg Oncol.* 2010 Nov 1;102(6):656-62
- (58) **Harter P.**, Du Bois AGO Kommission Ovar  
Protokoll : Desktop II : Evaluation eines Prädiktors für die komplette Resektion bei platin-sensiblen Ovariakarzinomrezidiv (2006)
- (59) **Zang RY**, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, Cai SM. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2000 Sep;75(1):24-30.
- (60) **Shih K.**, Chi S.  
Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery  
*J Gynecol Oncol.* 2010 June; 21(2):75-80
- (61) **Munkarah AR**, Coleman RL. Critical evaluation of secondary Cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004 Nov;95(2):273-80.
- (62) **Harter P**, du Bois A. The role of surgery in ovarian cancer with special emphasis on cytoreductive surgery for recurrence. *Curr Opin Oncol.* 2005 Sep;17(5):505-14.
- (63) **Sevelde OKP** 2010 Überleben abhängig von Spezialisierung , Paulsen et al, *Gyn Oncol* 2006
- (64) **Fung-Kee-Fung M**, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P  
Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer  
*Curr Oncol* 2007 Oct;14(5):195-208

- (65) **Pfisterer J.** et al., Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: Abstr. # 5005 1  
The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy vs. conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer:the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003; 361: 2099-2106
- (66) Fach-Pressegespräch"ASCO 2011: Neue therapierelevante Daten zur Behandlung des Ovarialkarzinom bei Trabectedin". Berlin,7 Juli 2011
- (67) **Aghajanian C,** Finkler N.J, Rutherford T, Smith D.A, Yi J, Parmer H, Nycum L.R, Sovak M.A. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab (BEV) in patients with or without platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). J Clin Oncol 29:2011
- (68) Deutsche Gesellschaft für Viszeralchirurgie, Organgruppe Peritoneum, Uni Klinikum Regensburg Basisprotokoll für ein multimodales chirurgisches Therapiekonzept zur Behandlung von Patienten mit Peritonealkarzinose mittels Peritonektomie/Multiviszeralresektion und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie.
- (69) **Markman M,** Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous Cisplatin plus Paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous Paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: and intergroup study of the Gynecologic Oncologic Group, Southwestern Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):1001-1007
- (70) **Markman M,** Lancet Oncol. 2003 May;4(5):277-83  
Intraperitoneal antineoplastic drug delivery: rationale and results.
- (71) **Alberts DS,** Liu PY, Hannigan EV et al.; Phase III study of intraperitoneal (IP) cisplatin (CDDP) / intravenous (IV) cyclophosphamide (CPA) vs. IV CDDP/IV CPA in patients with optimal disease stage III ovarian cancer: a SWOG – GOG – ECOG Intergroup study (INT 0051) Proc Am Soc Clin Oncol.1999, 14, 273
- (72) **Friedrich M,** Neue Hoffnung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom  
(HIPEC) Zeitschrift Gynäkologie und Geburtshilfe

- (73) **Deborah K**, Armstrong, Randomized Phase III Trials of intravenous vs. intraperitoneal therapy in optimal ovarian Cancer
- (74) **Akio Koizumi**<sup>1)</sup>, Koichi Yoshida<sup>1)</sup>, Toshio Takahashi<sup>1)</sup>, Iwao Yamaguchi<sup>1)</sup> and Susumu Majima<sup>1)</sup> Inhibitory Effect of Anti-cancer Chemotherapeutics on Liver Metastasis of Intraportally Inoculated Mouse Ascites Hepatoma  
The Tohoku Journal of Experimental Medicine  
Vol.82 , No.3(1964)pp.250-259
- (75) **Markman M**. Cytotoxic intracavitary chemotherapy.  
Am J Med Sci. 1986 Mar;291(3): 175-9
- (76) **Markman M**. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian carcinoma  
Biomed Pharmacother. 1987; (8):420-4
- (77) **Markman M**. intraperitoneal chemotherapy in the management of colon cancer. Semin Oncol. 1999 Oct; 26(5):536-9
- (78) **Moore DH**, Valea F, Walton LA, Soper J, Clarke-Pearson D, Fowler WC Jr  
A phase I study of intraperitoneal interferon-alpha 2b and intravenous cis-platinum plus cyclophosphamide chemotherapy in patients with untreated stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group pilot study. Gynecol Oncol. 1995 Nov;59(2):267-72.
- (79) **Hastie K**, Ramesar K, Cuschieri A.  
Local and systemic effects of repeated intraperitoneal epirubicin treatment.  
Eur J Surg Oncol. 1991 Aug;17(4):379-83.
- (80) **Guastalla JP**, Vermorken JB, Wils JA, George M, Scotto V, Nooij M, ten Bokkel Huinnink WW, Dalesio O, Renard J.  
Phase II trial for intraperitoneal cisplatin plus intravenous sodium Thiosulphate in advanced ovarian carcinoma patients with minimal residual disease after cisplatin-based chemotherapy-a phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group.  
Eur J Cancer. 1994;30A(1):45-9.
- (81) **Fujiwara K**, Markman M, Morgan M, Coleman RL.  
Intraperitoneal Carboplatin based chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005 Apr;97(1):10-5.
- (82) **Piko´B**, Vadon G.  
First experiences with intraperitoneal chemotherapy.  
Orv Hetil. 1991 Jun 2; 132(22):1199-201

- (83) **Sugarbaker PH.** Early postoperative intraperitoneal adriamycin as an adjuvant treatment for advanced gastric cancer with lymph node or Serosal invasion. *Cancer Treat Res.* 1991; 55:277-284
- (84) **Nagao S, Iwasa N, Kurosaki A, Nishikawa T, Ohishi R, Hasegawa K, Goto T, Fujiwara K.** Intravenous/Intraperitoneal Paclitaxel and intraperitoneal Carboplatin in patients with epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal carcinoma: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Jan;22(1):70-5.
- (85) **Markman M, Hakes T, Reichman B, Lewis JL Jr, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Hoskins W.** Phase II trial of weekly or biweekly intraperitoneal mitoxantrone in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1991 Jun;9(6):978-82.
- (86) **Markman M, Hakes T, Reichman B, Rubin S, Curtin J, Barakat R, Jones W, Lewis JL Jr, Almadrones L, Hoskins W.** Salvage intraperitoneal mitoxantrone therapy of ovarian cancer: influence of increasing the volume of treatment. *Gynecol Oncol.* 1993 May;49(2):185-9.
- (87) **Baltzer J, Meerpohl H-G, Bahnsen G.** Praxis der gynäkologischen Onkologie. Konzepte für das differenzierte Vorgehen, Therapie und Nachsorge. 2.Auf. 2000
- (88) **Amstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA; Gynäkologic Oncology Group.** Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in ovarian cancer. *NEJM* 2006 Jan 5; 354 (1):34-43
- (89) **Vergote I, Amant F, Leunen K, Cadron I, Van Gorp T, Neven P, Berteloot P.** Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with advanced ovarian cancer: The Con View *The Oncologist* April 2008 vol 13 no 4 **410-414**
- (90) **Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA.** Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Nov 9;(11):CD005340.doi:10.1002/14651858.pub3.
- (91) **Reichman B, Markman M, Hakes T, Hoskin W, Rubin S, Jones W, Almadrones L, Ochoa M Jr, Chapman D, Saigo P, et al** Intraperitoneal cisplatin and etoposid in the treatment of refractory/recurrent ovarian Carcinoma. *J Clin Oncol.* 1989 Sep;7(9):1327-32
- (92) **Skaznik-Wikiel ME, Lesnock JL, McBee WC, Beriwal S, Zorn KK, Richard SD Krivak TC, Edwards RP.** Intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial Ovarian cancer is feasible with high completion rates, low complications, and acceptable patient outcomes. *Int J Gynecol Cancer.* 2012 Feb;22(2):232-7.

- (93) **Lorusso V**, Catino A, Gargano G, Fioretto A, Berardi F, de Lena M.  
Mitoxantrone in the treatment of recurrent ascites of pretreated ovarian carcinoma.  
Eur J Gynaecol Oncol 1994;15(1):75-80
- (94) **Tanner EJ**, Black DR, Zivanovic O, Kehoe SM, Dao F, Konner JA, Barakat RR,  
Lichtman SM, Levine DA Patterns of first recurrence following adjuvant  
Intraperitoneal chemotherapy for Stage IIIc ovarian cancer.  
Gynecol Oncol. 2012 Jan;124(1):59-62.Epub2011 oct.7
- (95) **Markman M**, Brady M, Hutson A, Berek JS.  
Survival after second-line intraperitoneal therapy for the treatment of epithelial  
Ovarian cancer: the Gynecologic Oncology Group experience.  
Int J Gynecol Cancer. 2009 Feb;19(2):223-9
- (96) **Petru Edgar**, Jonat Walter, Fink Daniel, Köchli Ossi  
Praxisbuch gynäkologische Onkologie, 2. Auflage, 7.7 Nebenwirkungen S.128
- (97) **Schwarzenau E**, Hilfich J, Lück H.-J.  
Reduktion der Aszitesbildung beim Ovarialkarzinom mit Novantron
- (98) **Schmied**, Kaufmann, Grischke, Kubli. Gynäkology and Obstetrics.  
Intraperitoneale Mitoxantron-Applikation beim progredienten  
Ovarialkarzinom. Kapitel 3. Onkologie. S 391
- (99) **Werner A**, Diedrich K, Krebs D, Bode U, Musch E.  
Tolerance of intraoperative, intraperitoneal chemotherapy in advanced  
gynäkologic malignancies. Geburtshilfe Frauenheilkunde 1988 Aug;48(8)574-8
- (100) **Lorenz R**, Erste Daten aus dem Ovarialkarzinomregister der p.i.o
- (101) **Bijelic L**, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreduktive surgery and  
heated intraoperative intraperitoneale chemotherapy for treatment of peritoneal  
carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer.  
Ann Oncol. 2007 Dec;18(12):1943-50. Epub 2007 May 11

## **8 Danksagung**

Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Friedrich danke ich für die Bereitstellung des Themas, für die Hilfestellungen und die wertvollen Ratschläge, die ich zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit benötigte. Helios Kliniken Krefeld danke ich für die Genehmigung zur Einsicht in die Patientinnenakten. Herrn Werner, Frau Zimmermann und den Damen aus dem Archiv bin ich zu einem großen Dank verpflichtet, da sie mir bei der Suche nach geeigneten Patientinnen geholfen und die Akten mitgesucht haben. Insbesondere danke ich Frau Zimmermann für Ihr Engagement bei der Organisation und Bereitstellung der Akten und fehlenden Unterlagen. Herrn Sipek danke ich für die wertvollen statistischen Auswertungen und Zusammenstellung der Daten.

Meinem Chef Dr. med. Kolberg gebührt mein besonderer Dank, der mich in verschiedenen Phasen meiner Arbeit menschlich und fachlich unterstützt und mich mit Ratschlägen, Verbesserungsvorschlägen und stetiger Motivation begleitet hat. Frau Kolberg danke ich herzlichst für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Zweifellos gebührt mein größter Dank meinem Mann und meinen beiden Kindern, die trotz großer Entbehrungen und Einschränkungen mir immer mit Liebe, Verständnis und Zuversicht zur Seite standen und den nötigen Freiraum gegeben haben. Meinem Mann verdanke ich zusätzlich die Formatierung und Gestaltung der Arbeit und den unermüdlichen seelischen Beistand.

## **9 Erklärung über Selbständigkeit**

„Ich, Leyla Akpolat-Basci, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie beim rezidierten Ovarialkarzinom“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

.....

Datum

.....

Unterschrift

## 10 Lebenslauf



### Persönliche Daten:

Name: Leyla Akpolat-Basci

Geburtsjahr: 1971

**Abitur:** Gymnasium Duisburg, Mai 1989

### Studium:

1989 – 1990	Rechtswissenschaften, Ruhr-Uni-Bochum
1990 – 1993	Medizinstudium an der Philipps-Universität-Marburg
1993 – 1996	Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1996 – 1997	Praktisches Jahr in Wuppertal
1997	Staatsexamen und Approbation

### Beruf:

1997 – 1999	AiP im Huysensstift, Kliniken Essen-Mitte, Onkologie
01.08.2000 – 14.04.2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im St. Josefs-Hospital, Dortmund-Hörde
26.04.2002 – 31.01.2003	Erziehungsurlaub
05.02.2004 – 30.04.2005	Erziehungsurlaub
15.04.2006 – 15.10.2006	Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe im Marienhospital Altenessen.
15.10.2006 – 31.12.2010	Assistenzärztin in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des Marienhospitals Bottrop
26.04.2008	Facharztprüfung in Gynäkologie und Geburtshilfe
01.01.2010	Oberärztin in der Abteilung Gynäkologie und Geburtshilfe im Marienhospital Bottrop

### Zusatzbezeichnung:

21.07.2012	Medikamentöse Tumorthherapie
01.12.2012	DEGUM Stufe I Mammasonographie

**Thema der Promotionsarbeit:** Stellenwert der intraoperativen intraperitonealen  
Chemotherapie beim rezidierten Ovarialkarzinom

**Mitgliedschaft in Fachgesellschaften:**

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsch Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)

**Sonstiges:**

Werner A, **Akpolat-Basci L**, Kolberg HC (2008)

Posterpräsentation über Plattenepithelkarzinom des Mammakarzinoms

57. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Hamburg

H.-C. Kolberg, **L. Akpolat-Basci**, F. Otterbach, A. Drumm, C. Tirier

Abstract Submission for SG-BCC 2011

Docetaxel, Carboplatin and weekly Trastuzumab are active as neoadjuvant therapy in operable HER2-positive breast cancer

HC Kolberg: Mein Schatz hat Brustkrebs. Ein Buch für Partner von Frauen mit Brustkrebs  
(2011) **L. Akpolat-Basci**: Kapitel: Haben es Brustkrebspatientinnen mit  
Migrationshintergrund schwerer?