

Regionale Chemotherapie beim rezidivierenden platin- refraktären Ovarialkarzinom

Karl R. Aigner und Sabine Gailhofer

- 24.1 Einleitung – 290
- 24.2 Isolierte abdominelle Perfusion – 290
- 24.3 Material und Methoden – 291
 - 24.3.1 Technik der hypoxisch abdominellen Perfusion – 291
- 24.4 Behandlungsprotokoll – 293
- 24.5 Ergebnisse – 294
- 24.6 Toxizität – 294
- 24.7 Diskussion – 295
- Literatur – 297

24.1 Einleitung

Die Standardtherapie beim peritoneal metastasierten Ovarialkarzinom besteht in ausgedehnter Zytoreduktion, verbunden mit einer Kombinationschemotherapie auf Platinbasis wie Cis- oder Carboplatin und Paclitaxel. Obwohl dieser Tumor sehr chemosensitiv ist und die Ansprechraten sich zwischen 70 und 80% bewegen, tritt bei fast der Hälfte der Patienten, welche gut auf die initiale Behandlung ansprechen, innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv auf. Die Wahrscheinlichkeit eines zweiten Ansprechens der Chemotherapie nach einem Rezidiv steht in enger Korrelation mit dem rezidivfreien Intervall. Je kürzer der zeitliche Abstand bis zur Tumorprogression ist, umso geringer sind die Chancen auf das Ansprechen auf weitere Chemotherapien [1, 2].

Tritt ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten auf, so geht dies meist mit einer schlechten Prognose einher, und das Behandlungsspektrum ist sehr limitiert. Eine kurative Behandlung ist nicht mehr möglich [3]. Verschiedene Ansätze die Platinresistenz zu überwinden, wie Dosiserhöhung [4–10], Hochdosis-Chemotherapie [11, 12] oder verschiedene Kombinationstherapien [13, 14], vermochten keinen klinisch wirklich relevanten Überlebensvorteil zu erzielen. Toxizität und Nebenwirkungen sind jedoch unter erhöhter Zytostatikaexposition erheblich verstärkt und mitunter nicht tolerabel.

Aktuell gibt es beim rezidivierten Ovarialkarzinom keine Heilung, und objektiv messbare Ansprechraten übersteigen kaum die 15%-Grenze. Die Behandlung des platinresistenten Ovarialkarzinoms bleibt nach wie vor eine Herausforderung. Im Bezug auf Studien, die eine Erhöhung der Ansprechrate nach dosisintensivierten Therapien zeigen konnten, wäre mit Erhöhung der Zytostatikaexposition theoretisch eine Verbesserung der Ansprechraten und des Gesamtüberlebens zu erzielen. Diese Option ist jedoch durch überschießende Toxizität sehr begrenzt. In einer Phase-III-Studie zur Erhaltungstherapie von zwölf gegenüber drei Zyklen Paclitaxel [15, 16] wurde definitiv ein positiver Einfluss auf das progressionsfreie Überleben bei den Patienten mit zwölf Therapiezyklen beobachtet. Die Studie wurde jedoch an diesem Punkt abgebrochen, sodass letztlich keine Aussage über ein möglicherweise

verlängertes Gesamtüberleben getroffen werden konnte. Aufgrund der stark zunehmenden Toxizität in Form von Neuropathien konnte die Studie jedoch klinisch keinen Vorteil bezüglich Überleben mit Lebensqualität vorweisen.

Basierend auf der Beobachtung, dass eine Erhöhung der Zytostatikaexposition mit einer erhöhten zytotoxischen Wirkung einhergeht und als Konsequenz das klinische Ergebnis verbessern könnte, durch die begleitende Toxizität aber limitiert wird, besteht eine dringende Notwendigkeit nach einer Änderung oder Verbesserung der Induktionschemotherapie.

Aufbauend auf dieser Erkenntnis lag es nahe, zu ergründen, ob eine weitere wesentliche Erhöhung der applizierten Zytostatikakonzentration mit einem isolierten Perfusionsverfahren mit extrakorporalem Kreislauf erreicht werden könnte. Solch ein System vermag eine wesentlich höhere Zytostatikaexposition zu generieren, unter Umständen stark genug, um die Chemoresistenz zu durchbrechen und alle oder wenigstens einen erheblichen Teil der residualen Tumorzellverbände, möglicherweise auch Tumorstammzellen, zu zerstören [17].

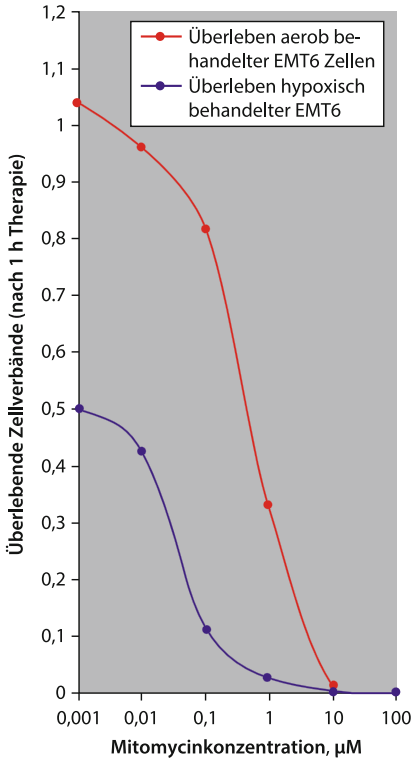
Die Hypothese, dass die Chemoresistenz mit hoher Zytostatikaexposition durchbrochen und gleichzeitig die Nebenwirkungen durch extrakorporale Chemofiltration minimiert oder verhindert werden könnten, wurde in einer kontrollierten Studie an Patienten mit fortgeschrittenen und rezidivierten platinresistenten FIGO IIIc und IV Ovarialkarzinomen untersucht [18].

24.2 Isolierte abdominelle Perfusion

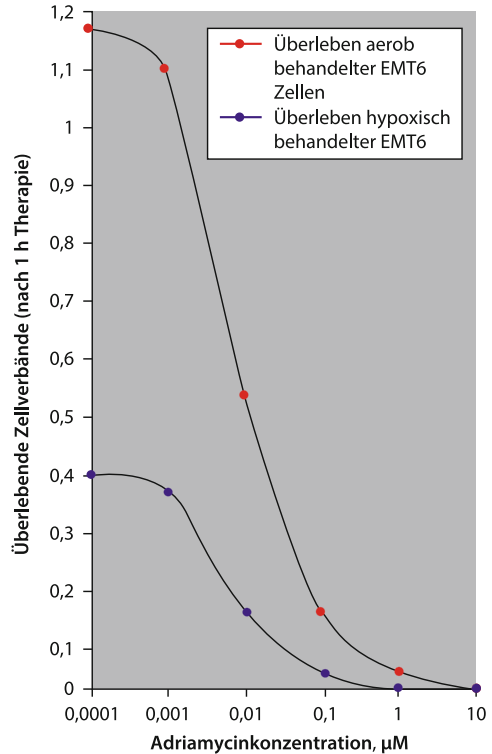
Isolierte Perfusionstechniken sind nicht neu, aber ihr klinischer Einsatz ist bislang limitiert.

Es gibt zwei Formen der isolierten abdominellen Perfusion. Im Perfusionssystem mit einer Herz-Lungen-Laschine und oxygeniertem extrakorporalem Kreislauf kann die Perfusionszeit auf eine Stunde und mehr ausgedehnt werden, sofern Zytostatika mit gesteigerter Zytotoxizität unter Hyperoxygenierung eingesetzt werden [19, 20].

Die sogenannte hypoxische abdominelle Perfusion (HAP) nützt die gesteigerte Zytotoxizität einiger Chemotherapeutika wie Adriamycin und



▣ **Abb. 24.1** Mytomycintoxizität an Tumorzellen in aerobischen und hypoxischen Medien [21]



▣ **Abb. 24.2** Adriamycintoxizität an Tumorzellen in aerobischen und hypoxischen Medien [21]

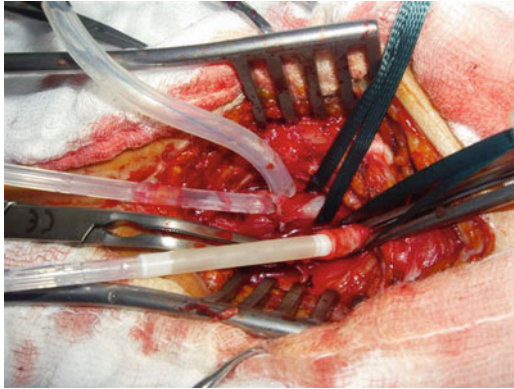
Mitomycin unter hypoxischen Bedingungen (▣ Abb. 24.1 und ▣ Abb. 24.2). Cisplatin als die Basissubstanz bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms ist sowohl unter hypoxischen als auch unter hyperoxischen Bedingungen gleichermaßen wirksam [21].

24.3 Material und Methoden

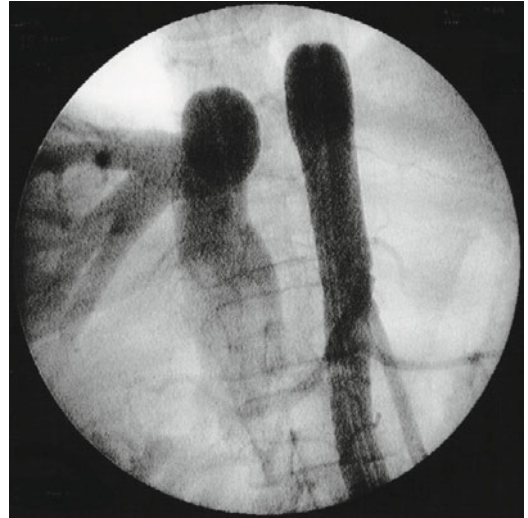
24.3.1 Technik der hypoxisch abdominalen Perfusion

Die Isolation des abdominalen Segmentes in Verbindung mit einem extrakorporalen Kreislauf wird unter Allgemeinnarkose durchgeführt. Durch eine kleine Längsincision in der Leiste werden die femoralen oder ileofemoralen Blutgefäße unterhalb oder oberhalb des Leistenbands freigelegt und mit Tourniquets angeschlossen. Ein venöser Stop-

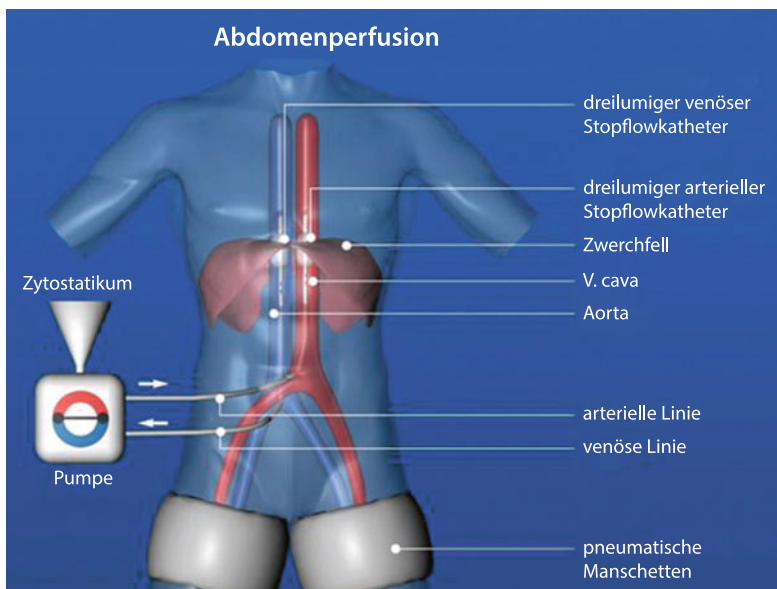
Flow-Katheter wird durch eine vorgelegte Prolene-Tabaksbeutelnaht und Stichincision eingeführt und vorgeschoben. Die Femoralarterie wird durch eine Querincision kanüliert (▣ Abb. 24.3). Beide Stop-Flow-Katheter werden mit der Ballonspitze in Zwerchfellhöhe platziert, wobei der venöse Katheter knapp oberhalb der Einmündung der Lebervenen in die V. cava platziert wird (▣ Abb. 24.4). Nach der korrekten Positionierung werden beide Katheter wieder entblockt, um eine unmittelbar zu früh auftretende Hypoxie im abdominalen Segment zu vermeiden. Beide Oberschenkel werden mit pneumatischen Manschetten blockiert. Die Chemotherapeutika werden nun unter guter Oxygenierung als 1- bis 2-Minuten-Bolus durch die arterielle Linie gegeben. Unmittelbar danach werden beide Stop-Flow-Katheter blockiert und der extrakorporale Kreislauf über 15 Minuten aufrechterhalten (▣ Abb. 24.5). Wegen der unmittelbar nachfolgenden Chemofiltration hat sich eine Leckkontrolle im isolierten Kreis-



■ **Abb. 24.3** Kanülierung der Femoralgefäße. Die Vene ist durch eine Tabaksbeutelnaht kanüliert und die Arterie über eine Querincision und mit Tourniquet gesichert. Der arterielle Ballon ist in der Abbildung partiell außerhalb der Arterie sichtbar. Die Perforationen unterhalb des Ballons drainieren den weitaumigeren Kanal der drei Lumina des Stop-Flow-Katheters. Ein dünnerer Kanal dient zur Insufflation des Ballons mit einem Kochsalzkontrastmittelgemisch, ein zweiter dünner Kanal endet an der Katheterspitze und dient zur Einführung des Führungsdrahts zum gefahrlosen Hochschieben des Katheters im Falle von stark abgelenkten oder gewundenen Iliacalarterien



■ **Abb. 24.4** Kontrastdarstellung der abdominalen Aorta und V. cava nach Kontrastmittelfüllung beider Ballons mit einem Kochsalzkontrastmittelgemisch und Injektion von Kontrastmittel durch die Perforationen des weitaumigeren Kanals des Stop-Flow-Katheters



■ **Abb. 24.5** Schema der hypoxisch abdominalen Perfusion. Die weitaumigeren Kanäle des aortalen und venösen Stop-Flow-Katheters sind mit einem extrakorporalen Perfusionskreislauf verbunden. Nach einer 15-minütigen Zytostatikaexposition werden die Ballons entblockt und wird die Chemofiltration durch dieselben Katheter begonnen



■ **Abb. 24.6** Chemofiltration nach lokaler Zytostatikaexposition. Die arterielle und venöse Linie des Systems sind aus der Leiste ausgeleitet und mit dem Chemoprozessor verbunden

lauf als nicht notwendig erwiesen. Nachdem beide Stop-Flow-Ballonkatheter entblockt sind, wird die Chemofiltration durch selbige begonnen (■ Abb. 24.6) und bei einer maximalen Förderleistung von 500 ml pro Minute bis zur Substitution von mindestens 4 Litern Filtrat aufrechterhalten. In einer vergleichenden Studie intraarterialer Chemotherapie mit versus ohne Chemofiltration hat es sich gezeigt, dass die posttherapeutische Chemofiltration die Zytostatikaexposition durch Minderung der Spitzenkonzentration herabsetzt, und somit sowohl die unmittelbare als auch die spätere kumulative Toxizität, wie im Falle von Mitomycin und Adriamycin, reduziert [22, 23]. Nach dem Eingriff und der Therapie werden die Katheter entfernt und die Gefäße fortlaufend vernäht.

24.4 Behandlungsprotokoll

Vier Zyklen isolierter hypoxischer abdomineller Perfusion wurden in vierwöchigen Abständen durchgeführt. Es wurde jeweils Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin eingesetzt [18]. Nach jedem Behandlungszyklus wurden Leukozyten und Thrombozyten wöchentlich kontrolliert, wobei zwei Wochen nach der Therapie im Bereich des

Nadirs in Zweitagesabständen kontrolliert wurde. Der Tumormarker CA 12-5 wurde direkt vor jedem Zyklus und am fünften Tag danach, bevor die Patientin aus stationärer Behandlung entlassen wurde, bestimmt. Nach der zweiten und vierten Therapie wurde eine bildgebende, computertomographische Kontrolle veranlasst.

Patienten, welche ihr Einverständnis dazu abgegeben hatten, wurden nach dem letzten Zyklus explorativ zum Restaging und der Evaluierung der histologischen Ansprechrates laparotomiert. Dem Verlauf des Tumormarkers CA 12-5 wurde während der ganzen Therapien spezielle Bedeutung beigegeben, insbesondere wenn ein positiver Effekt auf das Allgemeinbefinden der Patientin durch Reduktion oder völliges Verschwinden von Aszites und sonstigen Symptomen zu beobachten war.

Ausschlusskriterien waren schwere Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Insuffizienz durch Koronarerkrankung oder absolute Arrhythmie, unkontrollierter Diabetes oder schwerwiegende Infektionskrankheiten. Die Leukozytenzahl sollte nicht unter $2.500/\mu\text{l}$ liegen (nicht mit fallender Tendenz) und die Thrombozytenzahl $150.000/\mu\text{l}$ nicht unterschreiten. Zytostatika wurden aufgrund der hypoxischen Perfusionstherapie bezüglich ihrer vorwiegenden Toxizität unter hypoxischen Bedingungen

■ Tab. 24.1 Patientencharakteristika

Stadium	FIGO IIIb	4% (n = 3 Patienten)
	FIGO IIIc	71% (n = 56 Patienten)
	FIGO IV	25% (n = 20 Patienten)
Peritonealkarzinose	4-Quadranten	78% (n = 62 Patienten)
	2-Quadranten	21,5% (n = 17 Patienten)
Malignitätsgrad	G3	39% (n = 31 Patienten)

(Abb. 24.1 und 24.2) gewählt, wie von B. Teicher beschrieben [21]. Die aortal im abdominellen Segment verabreichte Gesamtdosis von Cisplatin überschritt nicht die 70-mg-Grenze. Für Adriamycin lag die Grenzdosis bei 50 mg, für Mitomycin bei 20 mg.

Die in die Studie aufgenommenen Patientinnen waren überwiegend im Stadium FIGO IIIc (71%) und FIGO IV (25%). 87,5% hatten eine 4-Quadranten-Peritonealkarzinose, und interessanterweise zeigten 39% (n = 31) histologisch einen Malignitätsgrad G3 (■ Tab. 24.1). 79% aller Patientinnen waren stark vorbehandelt, sechs hatten Drittlinien- und eine Patienten Viertlinientherapien hinter sich [18].

24.5 Ergebnisse

Endpunkte der Studie waren Lebensqualität, Überlebenszeit und Ansprechrate. Die klinische Ansprechrate in Form des Abfalls des Tumormarkers CA 12-5, Computertomographie und Lebensqualität, besonders in Form des Rückgangs oder des kompletten Verschwindens von Aszites, von Schmerzen oder allgemeinem Unbehagen lag bei 64%, im Vergleich zu 48% histologischem Ansprechen nach explorativer Second-look-Operation. Ein komplettes Verschwinden des Aszites wurde bei 43% der Patientinnen nach zwei Behandlungen beobachtet, und weitere 19% der Patientinnen erfuhren einen substantiellen Rückgang des abdominellen Flüssigkeitsvolumens bei geschätzten mehr als 50%. 74%, dies sind drei von vier Patientinnen, berichteten über ein definitives Nachlassen der abdominellen Beschwerden und eindeutige Verbesserung der Schmerzsitu-

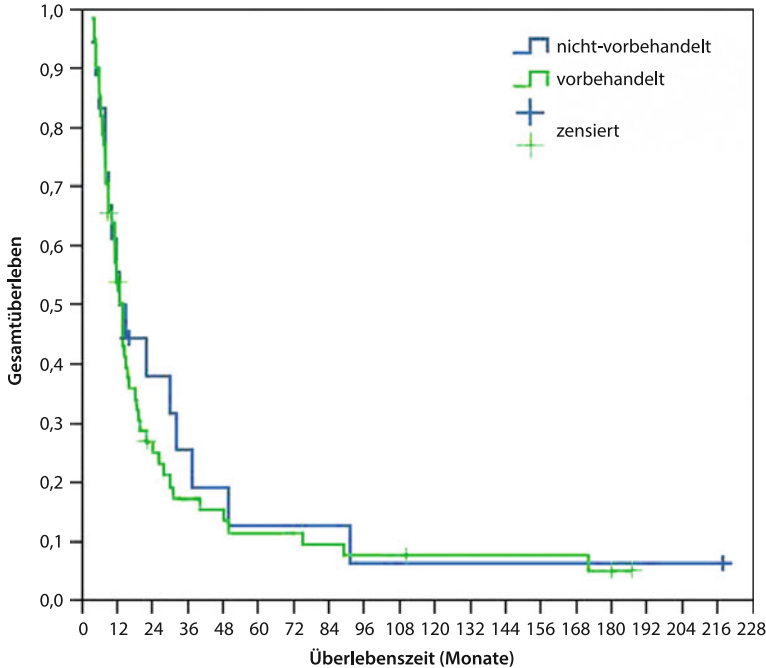
■ Tab. 24.2 Ergebnisse

Ansprechraten		
Klinisch	CR 25%/PR 39%	Total 64%
Histologisch	CR 13%/PR 35%	Total 48%
Aszites		
Komplette Rückbildung	43%	Total 62%
Reduktion	19%	
Überlebensraten	PFS (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
25%	12	30
50% (median)	8	14
75%	4	8

ation (■ Tab. 24.2). Das mediane progressionsfreie Überleben war 8 Monate und das mediane Gesamtüberleben 14 Monate. Acht Patientinnen überlebten zwischen 6 und 18 Jahren. Von vier Patientinnen, welche aktuell zwischen 11 und 19 Jahren überleben, hatten drei ursprünglich G3-Tumore. Zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten war statistisch kein Überlebensunterschied zu verzeichnen (■ Abb. 24.7).

24.6 Toxizität

Die Knochenmarkstoxizität war nur gering ausgeprägt und bewegte sich zwischen WHO-Grad 1 und 2. Nur die Patientinnen mit vorangegangener schwerer Dritt- oder Viertlinienchemotherapie hatten Leukopenie und Thrombozytopenie (WHO-Grad 3). Eine Grad-4-Toxizität oder neutropenisches Fieber wurde nie beobachtet. Postoperatives Fatigue-Syndrom, welches, wenn es denn auftrat, ab dem dritten postoperativen Tag zu beobachten war, war meist von posttherapeutischer Tumornekrose und temporärem steilem Anstieg der LDH und des CA 12-5 begleitet. Diese Syndrome werden überwiegend während der ersten postoperativen Woche beobachtet, mit Schwerpunkt am zweiten und drit-



■ **Abb. 24.7** Kaplan-Meier-Überlebenskurve nach hypoxischer abdomineller Perfusion (HAP) bei vorbehandelten (n = 63) und nicht vorbehandelten (n = 17) FIGO III/IV Ovarialkarzinomen

ten postoperativen Tag, und dies bei etwa 15–20% aller Patientinnen. Das vorherrschende klinische Symptom war in diesen Fällen Fieber und Fatigue. Eine häufige Begleiterscheinung war die postoperative Lymphfistel in der Leiste in über 30% aller Fälle. Diese verschloss sich jedoch komplikationslos, wenn die Redondrainage erst nach 14 Tagen gezogen wurde.

24.7 Diskussion

Der entscheidende Punkt bei der Behandlung des Ovarialkarzinoms ist, dass keine der Zytostatikakombinationen – außer der Standardtherapie mit Cisplatin und Paclitaxel – wirklich eine echte Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS), Gesamtüberlebens (OS) oder der Lebensqualität (QoL) gebracht hat. Der limitierende Faktor in allen Studien wie Langzeitchemotherapie, dosisdichte Chemotherapie oder Hochdosis-Chemotherapie war die Toxizität wie Neuropathie (Hand-Fuß-Syndrom), Neutropenie oder Müdigkeit und Abge-

schlagenheit (Fatigue). Zudem ließ das Fehlen einer formalen Bewertung der Lebensqualität in den allermeisten Studien keine Rückschlüsse auf lebensqualitätbezogenes Überleben zu. Angesichts der Tatsache, dass sich die Mortalitätsrate beim Ovarialkarzinom während der letzten 30 Jahre kaum geändert hat, schien es angebracht, andere Behandlungsoptionen zu eruieren. Aufgrund der angiogenetischen Eigenschaften des Ovarialkarzinoms mit ausgedehnter Gefäßneubildung war anzunehmen, dass zielgerichtete Therapien, welche die Blutversorgung der Neoplasien als Angriffsziel hatten, das Problem durch Erzielung einer hohen Tumoranprechrates bei gleichzeitiger Schonung gesunden Gewebes lösen könnten. Abgesehen von klinischer Effektivität, meist in Form einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), wurde jedoch auch eine schwere Toxizität in Form von Bluthochdruck, Blutungen, Proteinurie, Kardiotoxizität und gastrointestinaler Toxizität mit Spontanperforationen beobachtet [32].

In einer Studie an 32 Patientinnen, welche mit multiplen Chemotherapien vorbehandelt waren,

wurden gute Ergebnisse mit Bevacizumab [24] beobachtet. Die mediane Überlebenszeit war 6,9 Monate, bei einer medianen PFS von 5,5 Monaten. Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu der isolierten abdominalen Perfusion mit einer medianen Überlebenszeit von 14 Monaten und einer PFS von 8 Monaten wesentlich geringer. In einer Phase-II-Studie zur Bewertung der Effektivität und Verträglichkeit von Bevacizumab wurde bei Patientinnen mit progredientem Ovarialkarzinom eine PFS von 4 Monaten und eine Gesamtüberlebensrate von 17 Monaten erreicht. Toxizität und Nebenwirkungen wurden mit Grad 3 bezüglich Hypertension und Grad 4 bezüglich Lungenembolien, Erbrechen, Konstipation und Proteinurie [25] berichtet. Obwohl diese Ergebnisse vielversprechend scheinen, sind Toxizität und Nebenwirkungen entschieden stärker als nach isolierter Perfusion und Chemofiltration.

Das erste Ziel bei jeglicher medikamentöser oder chirurgischer Krebsbehandlung sollte die Steigerung der Überlebensrate bei besserer Lebensqualität sein. Eine andere Begründung als Basis für eine Therapieempfehlung sollte es eigentlich nicht geben [26]. Es wurden jedoch Tausende von Patienten in vielen Studien [4–14] behandelt, ohne dass ein wesentlicher Fortschritt besonders in Bezug auf Lebensqualität oder Überleben mit verbesserter Lebensqualität verzeichnet worden wäre. Die chirurgische Tumormassenreduktion und auch die Zytoreduktion bei fortgeschrittenen Erkrankungen verlängern das progressionsfreie Überleben – doch dies ist auch auf frühere Stadien limitiert, wenn die sogenannte kurative Operation noch möglich ist [27].

Leider zielen die meisten Therapieregime auf eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) unter Inkaufnahme einer größeren Toxizität ab, in der Annahme dass eine verlängerte PFS auch ein verlängertes Gesamtüberleben mit sich bringt. Dies trifft nicht immer zu, aber, im Gegensatz, ist ein verlängertes Gesamtüberleben fast immer einer Verlängerung des PFS assoziiert.

Es ist anzunehmen, dass Fortschritte in der Therapie verschiedener Krebsarten wie Ovarialkarzinom, kolorektales oder Hodenkarzinom weitläufig mit der Chemoresistenz von Tumorstammzellen korrelieren. Während in den letzten drei Dekaden die Heilungsraten etwa des Hodenkarzinoms dra-

matisch gestiegen sind (von 23% auf 81%) und die des kolorektalen Karzinoms im Stadium 3 ebenso (von 29% auf 47%) [17], hat sich die Heilungsrate beim Ovarialkarzinom während desselben Zeitintervalls kaum verändert (von 12% auf 14%). Die relativ sehr niedrige Heilungsrate bei Ovarialkarzinom-Patientinnen mag mit der geringen Ansprechbarkeit epithelialer Ovarialkarzinomstammzellen zusammenhängen, wobei die geringe Zunahme des Gesamtüberlebens Folge der Reduktion des Nichtstammzellenanteils des Tumors sein kann. Dies könnte erklären, warum nach Rezidiven weitere Chemotherapien eine erneute Remission herbeiführen können und unter Umständen auch das Leben verlängern [26]. Solch eine Strategie könnte auch helfen, die Patienten geringerer Toxizität auszusetzen. Das Problem der chemoresistenten Stammzellen bleibt jedoch bestehen, und diese Patientinnen haben nur begrenzte Therapieoptionen.

Ein Grundprinzip zur Vermeidung systemischer »Zytostatikastreuung« und zur Steigerung der Zytostatikawirkung im Zielgebiet ist die Anwendung über die arterielle Blutversorgung von Tumoren, wobei insbesondere der Vorteil der sogenannten »first pass extraction«, der Zytostatikaextraktion bei der ersten Passage durch das Tumorbett, welche den weitaus effektivsten Teil jeglicher zytostatischer Behandlungen darstellt, genutzt wird [28–31]. Die isolierte Perfusionstechnik kann eine individuell angepasste Zytostatikaexposition (Fläche unter der Kurve AUC) bewirken und je nach Tumor und ausgeprägter Chemoresistenz in geeigneten Fällen die Chemoresistenz von Tumorstammzellen durchbrechen. Dies spiegelt sich bei einigen wenigen langzeitüberlebenden Patientinnen nach regionaler Therapie initial weit fortgeschrittener G3-Tumoren wider. Diese hatten trotz hochkonzentrierter regionaler Therapie im abdominalen Segment aufgrund der simultanen Chemofiltration kaum Nebenwirkungen und eine sehr gute Lebensqualität, auch während der Therapie. Durchgreifende Linderung von abdominalen Schmerzen und Unbehagen bei 74% sowie ein komplettes Verschwinden des Aszites bei 43% der Patientinnen sind wesentliche Komponenten in Bezug auf die Wertigkeit der isolierten Perfusionstherapie. Dies kann unter der Prämisse des Behandlungsziels eine Lebensverlängerung bei guter bzw. gebesserter

Lebensqualität einen wesentlichen Fortschritt bedeuten, berücksichtigt man, dass die Patientenkollektive, die bei Behandlungsbeginn meist noch unter Nachwirkungen der vorangegangenen Chemotherapien und der Belastung durch einen ausgeprägten Aszites litt, bei Behandlungsbeginn eine Lebenserwartung von allenfalls 6–12 Wochen hatte. Die Überlebensvorteile nach isolierter regionaler Perfusionstherapie sind bei diesem überwiegend auf das abdominale Segment begrenzten Tumorgeschehen des peritoneal metastasierten und rezidivierten Ovarialkarzinoms ganz offensichtlich, da sich die geschätzte Lebenserwartung etwa vervierfacht und Patientinnen mit rezidivierten G3-Tumoren in Einzelfällen nach 11–19 Jahren immer noch rezidivfrei überleben. In dieser Konstellation dient der systemisch stark vortherapierte oder austherapierte Patient, welcher nach regionaler Chemotherapie wieder eine fortschreitende, oft über Monate und Jahre hinaus anhaltende Remission erfährt, als seine eigene Kontrolle. Es ist unmöglich, mit systemisch austherapierten Patienten, die noch unter Nachwirkungen der Toxizität leiden, eine prospektive Phase-III-Studie durchzuführen, die systemische versus regionale Chemotherapie untersucht, da zum einen die Knochenmarksreserven häufig erschöpft sind, die Patienten als austherapiert gelten und eine weitere Therapie in der Regel ablehnen.

Die Lebensqualität ist bei der Krebsbehandlung ein Parameter, welcher vorrangig in den Vordergrund rücken sollte, gerade weil neuere Therapieoptionen nur geringe Verlängerungen des PFS oder des Gesamtüberlebens zur Folge haben – wenn überhaupt, 1, 2 oder 3 Monate –, und dies auf Kosten einer ganz erheblichen Toxizität und auch immens steigender finanzieller Belastung [33]. Insofern wäre eine Phase-III-Studie, die regionale versus systemische Chemotherapie bei nicht vorbehandelten Patienten untersucht, sehr wichtig und könnte Auskünfte über zukünftig einzuschlagende Therapieoptionen ergeben.

Literatur

1. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol.* 1990;36:207–11.
2. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;9:389–93.
3. Ozols RF. Treatment of recurrent ovarian cancer: increasing options – »recurrent« results. *J Clin Oncol.* 1997; 15: 2177–80.
4. Dark GG, Calvert AH, Grimshaw R, Poole C, Swenerton K, Kaye S, et al. Randomized trial of two intravenous schedules of the topoisomerase I inhibitor liposomal lurtotecan in women with relapsed epithelial ovarian cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2005;23:1859–66.
5. Gore M, Mainwaring P, A'Hern R, et al. Randomized trial of dose-intensity with single-agent carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer. London Gynaecological Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1998;16:2426–34.
6. Jodrell DI, Egorin MJ, Canetta RM, Langenberg P, Goldbloom EP, Burroughs JN, et al. Relationships between carboplatin exposure and tumor response and toxicity in patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 1992;10:520–8.
7. Levin L, Hryniuk WM. Dose intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol.* 1987;5:756–67.
8. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Assessment of dose-intensive therapy in suboptimally ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1995; 13:1589–99.
9. Omura GA, Brady MF, Look KY, Averette HE, Delmore JE, Long HJ, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 2003;21:2843–8.
10. Thigpen JT. Dose-intensity in ovarian carcinoma: hold, enough? *J Clin Oncol.* 1997;15:1291–3.
11. Grenman S, Wiklund T, Jalkanen J, et al. A randomised phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: the Finnish Ovarian (FINOVA) study. *Eur J Cancer.* 2006;42:2196–9.
12. Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimming R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol.* 2007;25: 4187–93.
13. du Bois A, Weber B, Rochon J, et al. Addition of epirubicin as a third drug to Carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol.* 2006;24:1127–35.
14. Fung MF, Johnston ME, Eisenhauer EA, Elit L, Hirte HW, Rosen B, et al. Chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer previously treated with platinum – a systematic

1. Gore ME, Fryatt I, Wiltshaw E, Dawson T. Treatment of relapsed carcinoma of the ovary with cisplatin or carboplatin following initial treatment with these compounds. *Gynecol Oncol.* 1990;36:207–11.

- tic review of the evidence from randomized trials. *Eur J Gynaec Oncol.* 2002;23:104–10.
15. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol.* 2009;114:195–8.
 16. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:2460–5.
 17. Huang Lan, Cronin Kathleen A, Johnson Karen A, Mariotto Angela B, Feuer Eric J. Improved survival time: what can survival cure models tell us about population-based survival improvements in late-stage colorectal, ovarian, and testicular cancer? *Cancer.* 2010;112:2289–300.
 18. Aigner KR, Gailhofer S, et al. Hypoxic abdominal perfusion for recurrent platin refractory ovarian cancer. *Cancer Ther.* 2008;6:213–20.
 19. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winbald JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg.* 1958;148:616–32.
 20. Kroon BBR. Regional isolated perfusion in melanoma of the limbs; accomplishments, unsolved problems, future. *Eur J Surg Oncol.* 1988;14:101–10.
 21. Teicher BA, Lazo JS, Sartorelli A. Classification of antineoplastic agents by their selective toxicities toward oxygenated and hypoxic tumor cells. *Cancer Res.* 1981;41:73–81. *Cancer Research* 1981.
 22. Aigner KR, Gailhofer S. High dose MMC: aortic stopflow infusion (ASI) with versus without chemofiltration: a comparison of toxic side effects (abstract). *Reg Cancer Treat.* 1993;6 Suppl 1:3.
 23. Muchmore JH, Aigner KR, Beg MH. Regional chemotherapy for advanced intraabdominal and pelvic cancer. In: Cohen AM, Winawer SJ, Friedman MA, Gunderson LL, editors. *Cancer of the colon, rectum and anus.* New York: McGraw Hill; 1995. p. 881–9. In *Albert Cohn Colorectal Cancer.*
 24. Monk BJ, Han E, Joseph-Cowen CA, Pugmire G, Burger RA. Salvage bevacizumab- (rhuMABVEGF)-based therapy after multiple prior cytotoxic regimens in advanced refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;102:140–4.
 25. Burger RA, Sill MW, Monk BJ, Greer BE, Sorosky JI. Phase II trial of Bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer of primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:5165–71.
 26. Cannistra SA. The ethics of early stopping rules: who is protecting whom? *J Clin Oncol* 2004;22:1542–5.
 27. Crawford SC, Vasey PA, Paul J, Hay A, Davis JA, Kaye SB. Does aggressive surgery only benefit patients with less advanced ovarian cancer? Results from an international comparison within the SCOTROC-1 trial. *J Clin Oncol.* 2005;23:8802–11.
 28. Stephens FO, Harker GJS, Crea P. The intra-arterial infusion of chemotherapeutic agents as «basal» treatment of cancer: evidence of increased drug activity in regionally infused tissues. *Aust NZ J Surg.* 1980;50:597–602.
 29. Stephens FO. Why use regional chemotherapy? Principles and pharmacokinetics. *Reg Cancer Treat.* 1988;1:4–10.
 30. Stephens FO. Induction (neo-adjuvant) chemotherapy systemic and arterial delivery techniques and their clinical applications. *Aust NZ J Surg.* 1995;65:699–707.
 31. Stephens FO. Induction (neo-adjuvant) chemotherapy: the place and techniques of using chemotherapy to downgrade aggressive or advanced localised cancers to make them potentially more curable by surgery and/or radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(7):627–88.
 32. Stone Rebecca L, Sood Anil K, Coleman Robert L. Collateral damage: toxic effects of targeted antiangiogenic therapies in ovarian cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11:465–75.
 33. Aigner KR, Stephens FO. Guidelines and Evidence-Based Medicine – Evidence of What? *EJCMO* 2012. Published online. http://www.slm-oncology.com/Guidelines_and_Evidence_Based_Medicine_Evidence_of_What_1,272.html.