

P. Harter¹ · S. Aebi² · F. Hilpert³ · A. du Bois¹

¹ Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik, Wiesbaden

² Brust- und Tumorzentrum, Universitätskliniken für Frauenheilkunde und Medizinische Onkologie, Inselspital Bern

³ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Primär- und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

Pro Jahr erkranken in Deutschland etwa 8000, in der Schweiz etwa 600 Frauen an einem Ovarialkarzinom (Infobox 1). Es stellt die sechsthäufigste Malignomerkkrankung der Frau und die häufigste Todesursache unter den gynäkologischen Neoplasien dar. Bisher stehen, auch in Risikokollektiven, keine effektiven Screeningmethoden zur Verfügung. Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Effektivität von Screeningmodellen z. B. UK-CTOCS („UK collaborative trial of ovarian cancer screening“) stehen derzeit noch aus. Aktuell wird daher bei der Mehrheit der Patientinnen die Erstdiagnose erst im Stadium FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d' Obstétrique) III/IV gestellt [14]. Bezüglich der operativen und systemischen Therapiemaßnahmen wird die Erkrankung in frühes (FIGO I–IIA) und fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV) eingeteilt. Trotz maximaler Therapie erleiden die meisten Patientinnen ein Rezidiv. Bei selektionierten Patientinnen kann in diesem Fall eine erneute operative Therapie sinnvoll sein. Bezüglich der erneuten chemotherapeutischen Behandlung ist die Indikationsstellung vom progressionsfreien Intervall und der Vortherapie abhängig.

Frühes Ovarialkarzinom (FIGO I–IIA)

Bei der Erstdiagnose ist das Ovarialkarzinom bei etwa 1/3 der Patientinnen auf das kleine Becken beschränkt. Bei einem frühen Ovarialkarzinom bestehen gute Aussichten auf eine dauerhafte Heilung.

Operative Therapie

Zwingend sind bei einem vermeintlich auf das Becken beschränkten Ovarialkarzinom die systematische Exploration des gesamten Abdomens mit Entnahme multipler Peritonealbiopsien und die vollständige Entfernung aller makroskopisch erkennbaren Tumormanifestationen. Da im vermeintlichen Stadium T1 in 20–25% der Fälle ein Befall der Lymphknoten (und damit ein Stadium IIIC) vorliegt, ist die systematische pelvine und paraaortale Lymphonodektomie bis zur V. renalis notwendig.

➤ Patientinnen mit inadäquater Stagingoperation haben eine signifikant schlechtere Prognose

Die operativen Schritte des chirurgischen Stagings beim frühen Ovarialkarzinom sind in Infobox 2 dargestellt. Patientinnen, die eine inadäquate Stagingoperation hatten, haben eine signifikant schlechtere

Prognose als Patientinnen mit kompletter chirurgischer Exploration. Dieser Überlebensnachteil kann auch nicht durch eine nachfolgende Chemotherapie ausgeglichen werden [23]. Daher sollte Patientinnen, bei denen keine adäquate Stagingoperation durchgeführt wurde, eine erneute Operation in einem gynäko-onkologischen Zentrum angeboten werden.

Systemische Therapie

Patientinnen mit frühem Ovarialkarzinom Stadium FIGO I–IIA außer Stadium IA, Grad 1, profitieren von einer platinhaltigen Chemotherapie über 3–6 Zyklen sowohl hinsichtlich des Gesamtals auch des krankheitsfreien Überlebens. In der ICON-1- („international collaborative ovarian neoplasm“) und der ACTION („adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm“-Studie, die den Standard für das frühe Ovarialkarzinom definierten [24], wurden zumeist 6 Zyklen einer platinhaltigen Therapie durchgeführt;

Infobox 1

Internetlinks

- <http://www.ago-ovar.de>: derzeit laufende Therapiestudien
- <http://www.asrt.ch>: Häufigkeit von Krebserkrankungen in der Schweiz
- <http://www.rki.de>: Häufigkeit von Krebserkrankungen in Deutschland

Hier steht eine Anzeige.



Onkologie 2008 · 14:1140–1150
DOI 10.1007/s00761-008-1473-3
© Springer Medizin Verlag 2008

P. Harter · S. Aebi · F. Hilpert · A. du Bois Primär- und Rezidivtherapie des Ovarialkarzinoms

Zusammenfassung

Da bis heute keine effektiven Screeningmaßnahmen etabliert sind, wird das Ovarialkarzinom in der überwiegenden Zahl der Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Während beim frühen Stadium nach adäquater Operation und Chemotherapie oft langfristige Heilungen möglich sind, erleiden die meisten Patientinnen mit einem weiter fortgeschrittenen Karzinom trotz maximaler Therapie ein Rezidiv. Beim so genannten platinrefraktären Rezidiv bringt eine Kombinationschemotherapie keine Vorteile im Vergleich zu einer Monotherapie. Beim platinsensiblen Rezidiv kann eine erneute operative Therapie mit dem Ziel der Komplettresektion des Tumors bei selektionierten Patientinnen sinnvoll sein. Platinhaltige Kombinationschemotherapien zeigten in diesem Kontext einen Vorteil gegenüber einer Monotherapie, zu beachten sind dabei allerdings die unterschiedlichen Toxizitätsprofile.

Schlüsselwörter

Ovarialkarzinom · Chemotherapie · Operation · Primärtherapie · Rezidiv

Treatment of primary and recurrent ovarian cancer

Abstract

In most cases, ovarian cancer is diagnosed at an advanced stage because effective screening procedures are lacking. After adequate surgery and chemotherapy, cure is often possible in early ovarian cancer. In advanced ovarian cancer, most patients will relapse despite maximum surgery and chemotherapy. Combination chemotherapy has no advantage compared with monotherapy in so-called platinum-refractory ovarian cancer. In platinum-sensitive recurrent ovarian cancer, secondary surgery with the aim of complete resection could be beneficial in selected patients. Platinum-based combination chemotherapies are superior to monotherapy in such patients. Different toxicity profiles must be considered.

Keywords

Ovarian cancer · Chemotherapy · Surgery · Primary therapy · Relapse

in der ICON-1-Studie meist Carboplatin als Monotherapie, in der ACTION-Studie taxanfreie Platinkombinationen. Eine GOG (Gynecologic Oncology Group)-Studie verglich 3 mit 6 Zyklen einer Kombinationschemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel: Hier konnte kein Vorteil zugunsten der längeren Therapie aufgezeigt werden [1]. Beim diesjährigen Jahrestreffen der Society of Gynecologic Oncology (SGO) wurde eine Subgruppenanalyse vorgestellt, die auf einen möglichen Vorteil der längeren Therapie bei serösem Ovarialkarzinom hinweist, die statistische Aussagekraft ist bei dieser kleinen Fallzahl allerdings sehr limitiert.

Derzeit ist somit, falls eine Chemotherapie indiziert ist, eine Monotherapie mit Carboplatin AUC („area under the curve“) 5 über 6 Zyklen oder eine Kombinationschemotherapie über 3 (bis 6?) Zyklen mit Carboplatin/Paclitaxel sinnvoll.

Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom (FIGO IIB–IV)

Operative Therapie

Der postoperativ verbliebene Tumorrest ist nach dem Stadium stärkster unabhängiger Prognoseparameter und derzeit der einzige Faktor, der sich effektiv beeinflussen lässt. Das Ziel der Operation beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist daher stets die Komplettresektion des Tumors. Sollte diese nicht möglich sein, wird ein Tumorrest mit maximalem Durchmesser von unter 1 cm angestrebt, da hierdurch beim Ovarialkarzinom ein Überlebensvorteil zu erwarten ist [3, 25]. Ein Tumorrest < 1 cm sollte in onkologischen Zentren bei etwa 80% der Patientinnen möglich sein.

Bei etwa 30–50% der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sind Darmeingriffe, zumeist Sigmaresektionen im Sinne einer En-bloc-Resektion des Beckens, notwendig. Eine Verbesserung des Überlebens konnte durch chirurgische Eingriffe im Oberbauch wie Leber- oder Pankreasteilresektion, Splenektomie, Cholezystektomie, Diaphragmastripping oder Tumorresektion im Bereich der Leberpforte erreicht werden, wenn hierdurch die gesamte Tumorlast unter 1 cm verringert werden konnte. Dies gilt

auch für Patientinnen im Stadium IV. Sie profitieren von einer kompletten Tumorreduktion sowie von einer Tumorreduktion auf Reste <1 cm gegenüber Patientinnen mit größerem Resttumor.

Der Tumor sollte komplett entfernt oder auf <1 cm Tumorrest reduziert werden

Unbestritten ist die Notwendigkeit der Resektion von suspekten Lymphknoten, wenn hierdurch der Tumorrest verkleinert werden kann. Diskutiert wird derzeit die Rolle der Lymphonodektomie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom nach intraabdominaler Komplettresektion und palpativ unauffälligen Lymphknoten. Mehrere retrospektive Untersuchungen und explorative Analysen von prospektiven Studien konnten einen Benefit zugunsten der Lymphonodektomie nachweisen. Die einzige bisherige prospektiv randomisierte Studie zur Lymphonodektomie konnte nur einen Benefit zugunsten des progressionsfreien Überlebens, aber nicht des Gesamtüberlebens aufzeigen [18]. Kritisiert wird das Design der Studie: Über 60% der eingeschlossenen Patientinnen hatten noch intraabdominalen Resttumor und konnten daher von einer systematischen Lymphonodektomie bei Abwesenheit von „bulky nodes“ nur bedingt profitieren, da die Prognose durch den intraabdominal verbliebenen Tumorrest bestimmt wird. Eine prospektiv randomisierte Studie zur Lymphonodektomie bei Patientinnen mit intraperitoneal kompletter Tumorresektion wird derzeit von der AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)-Studien-Gruppe für Genitaltumoren durchgeführt [LION („lymphadenectomy in ovarian neoplasms“)-Studie].

Die präoperative oder „neoadjuvante“ Chemotherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom, gefolgt von einer Intervalloperation, war in einer Metaanalyse aus 26 retrospektiven Studien bei unselektierter Patientenauswahl mit einer geringeren Rate an Tumorreduktion und einer kürzeren Überlebenszeit verbunden als beim Standardvorgehen [4]. Nur bei Einschluss von Patientinnen mit ungünstigen Prognosefaktoren (präoperative Aszitesmenge >500 ml, FIGO IV) konnten

Hier steht eine Anzeige.



Histologisch und CA 125
gesichertes Ovarial-, Tuben,
oder Peritonealkarzinom FIGO III/IV

Vorherige Zytoreduktive Op und
6-8 Zyklen platin/taxanhaltige Chemo
(Max. 12 Wochen nach letzter Gabe)

Komplettes klinisches Ansprechen:
Unauffällige klinische Untersuchung,
CT Abdomen, Rö-Thorax CA 125

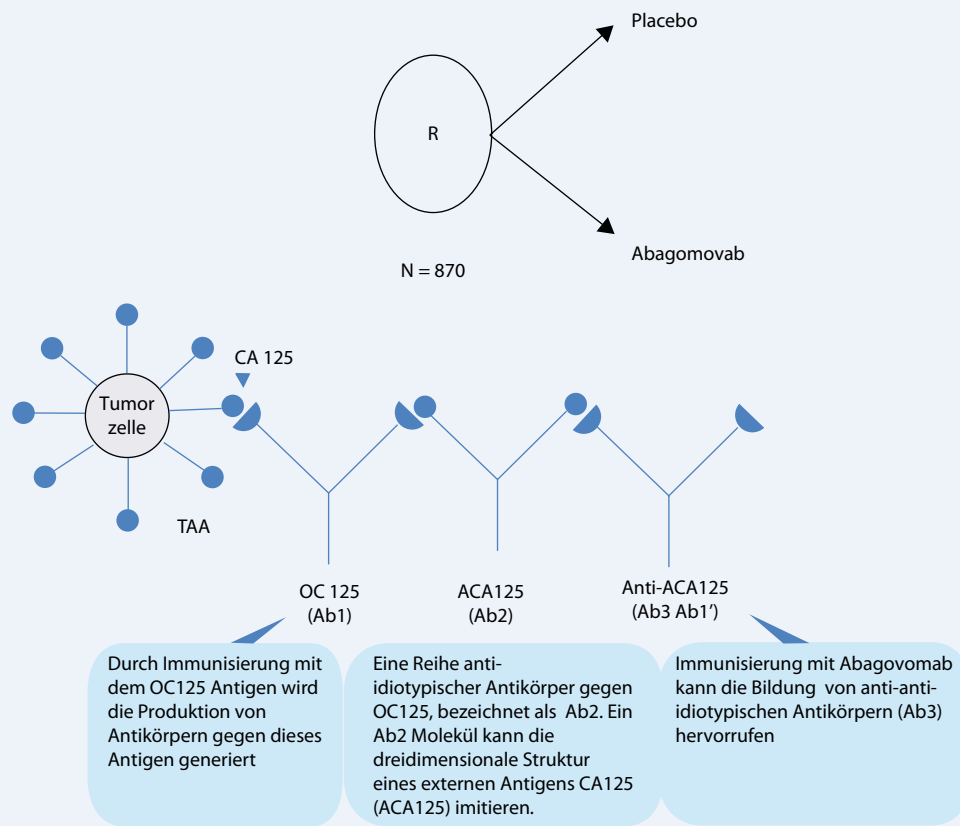


Abb. 1 ▲ Design AGO-OVAR 10/MIMOSA („monoclonal antibody immunotherapy for malignancies of the ovary by subcutaneous abagovomab“)

in einzelnen retrospektiven Studien nach neoadjuvanter Chemotherapie vergleichbare, vereinzelt auch höhere Tumorresektionsraten erreicht werden als bei klassischem Vorgehen. Bisher konnte nicht nachgewiesen werden, dass evtl. verbesserte Tumorresektionsraten auch zu einer besseren Überlebensrate führen. Im Gegenteil ließ sich eine Verschlechterung der Prognose durch länger dauernde präoperative Chemotherapien zeigen. Die Schwäche dieser Metaanalyse kann die Schwächen der zugrunde liegenden Studien allerdings nur bedingt aufheben. Die nichtrandomisierten Studien könnten mit einem Bias behaftet sein, insofern, dass die Auswahlkriterien für oder gegen eine primäre Operation mit unterschiedlichen Verteilungen der prognostischen Faktoren assoziiert waren. In diesem Zusammenhang ist auch von Bedeutung, dass bisher keine Auswahlkriterien prospektiv evaluiert wurden, die eine Vorhersage ermöglichen, welche Patientinnen operabel sind oder evtl. Kandidatinnen für eine neoadjuvante Therapie sein könnten.

— **Aktuelle Daten zeigten für Patientinnen mit Intervalloperation neben einer schlechteren Prognose auch erhöhte perioperative Morbiditätsraten [22].**

Standard bleibt wegen der Unsicherheit der Studienlage die Primäroperation mit dem Ziel der kompletten Tumorresektion gefolgt von einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie.

Systemische Therapie

Nach Einführung der platinhaltigen Chemotherapeutika konnte in 2 Studien ein Vorteil zugunsten der Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel aufgezeigt werden, nachfolgend wurde der heute weltweit anerkannte Standard, bestehend aus Carboplatin und Paclitaxel, definiert [7]. Hier konnte eine Äquieffektivität zu Cisplatin/Paclitaxel bei gleichzeitig verbessertem Nebenwirkungsprofil gezeigt werden. Nachfolgende Studien mit zusätzlichen Substanzen wie Epirubicin oder

Topotecan waren allerdings negativ, da kein Überlebensvorteil nachgewiesen wurde [6, 21].

Aktuell werden Bevacizumab (s. unten) und Abagomovab, ein Antikörper gegen CA125, im Rahmen von prospektiven Phase-III-Studien evaluiert (■ **Abb. 1**).

Zur intraperitonealen (i.p.) Platingabe liegen 7 randomisierte Phase-III-Studien vor, in 2 davon konnte ein Überlebensvorteil für die intraperitoneale Gabe im Vergleich zur i.v. Applikation nachgewiesen werden. Bei der letzten Studie wurden allerdings neben der Variablen „i.p.“ auch die Dosisintensität und kumulative Dosis von Platin und Paclitaxel variiert, sodass der Effekt nicht allein der Administrationsroute zugeordnet werden kann. Zudem erhielten weniger als die Hälfte der Patientinnen die Studientherapie. Das Hauptproblem der intraperitonealen Therapie liegt in ihrer ausgeprägten Toxizität sowie in katheterassoziierten Komplikationen. Sämtliche intraperitoneale Therapieschemata wurden bisher nicht mit dem Standard, der i.v. Kombinationsche-

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.



motherapie mit Carboplatin und Paclitaxel verglichen, daher ist die intraperitoneale Therapie derzeit auch nicht als Standard anerkannt [12]

Ovarialkarzinomrezidiv

Die Einteilung der Rezidive in platin-sensibel und -refraktär ist in Infobox 3 dargestellt; die Einteilung erfolgt bisher aufgrund des klinisch definierten rezidivfreien Intervalls, nicht aufgrund eines asymptomatischen Anstiegs des Tumormarkers CA125. In der Regel ist eine erneute platinhaltige Chemotherapie bei einem platinrefraktären Karzinom nicht sinnvoll, wohingegen sie bei einem platin-sensiblen Rezidiv Erfolg versprechend und einer platinfreien Therapie überlegen ist.

Platinrefraktäres Rezidiv

Bei den Betroffenen ist eine operative Therapie zur Prognoseverbesserung nicht etabliert, denn die bisher publizierten Daten sprechen nicht für einen Nutzen durch die Operation bei platinrefraktärer Erkrankung. Aufgrund der geringen Ansprechraten ist bei diesen Patientinnen eine erneute platinhaltige Therapie ebenfalls nicht sinnvoll.

Die AGO-OVAR 2.3 konnte gegenüber Treosulfan einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben durch den Einsatz von Topotecan aufzeigen [16]. In einer weiteren Studie von Gordon et al. [11] wurde die Aktivität von PEG („polyethylen glycol“) -liposomalem Doxorubicin mit Topotecan verglichen, hierbei zeigte sich bei den Patientinnen mit platinrefraktärem Karzinom kein Unterschied in der Effektivität beider Substanzen. 2 weitere randomisierte Studien mit allerdings relativ wenigen Patientinnen konnten keine Überlegenheit von Gemcitabine im Vergleich zu PEG-liposomalem Doxorubicin zeigen [8, 17]. Diese Studien waren zwar nicht als Äquieffektivitätsstudien geplant, es konnte jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Substanzen gezeigt werden.

Kombinationstherapien ergaben bei Patientinnen mit platinrefraktärem Rezidiv bisher keinen Vorteil in der Effektivität gegenüber einer Monotherapie, gingen

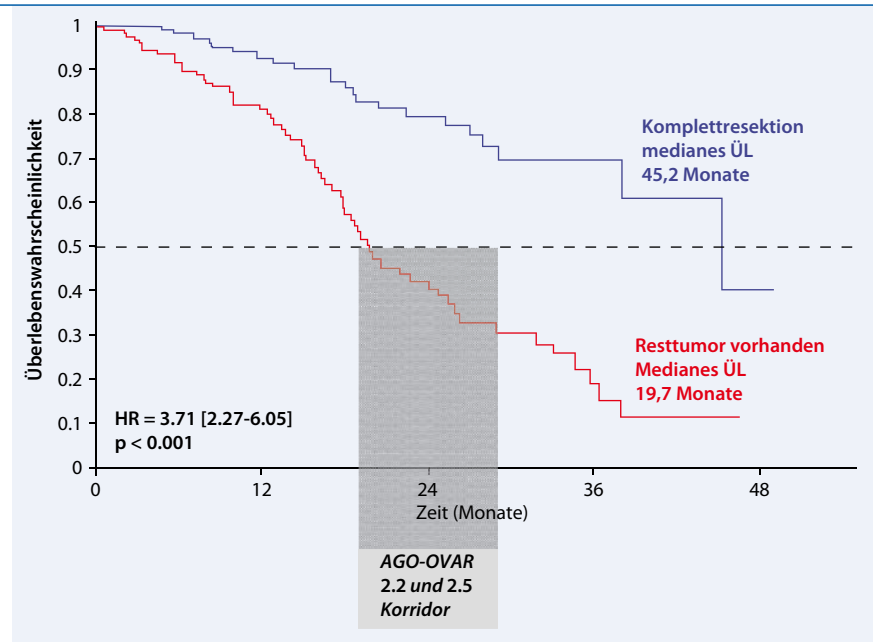


Abb. 2 ▲ Einfluss der operativen Therapie auf das Überleben (ÜL) bei Ovarialkarzinomrezidiv. (Nach [12])

aber mit einer erhöhten Toxizitätsrate einher. In mehreren Phase-II-Studien wurde die Aktivität von Bevacizumab, einem VEGF („vascular endothelial growth factor“) -Inhibitor, untersucht. Hierbei zeigte sich eine beachtliche Aktivität mit medianen progressionsfreien Intervallen von bis zu 7,2 Monaten [2, 9]. Zu beachten ist aber auch, dass in einer Studie die Rate an Darmperforationen bei 11,4% lag und diese daher abgebrochen wurde [5]. Aktuell wird Bevacizumab im Rahmen von Phase-III-Studien in der Primärtherapie in Kombination mit Carboplatin/Paclitaxel untersucht, in diesem Setting war die Rate von Darmperforationen nach aktuellem Wissen nicht gesteigert. Derzeit werden mehrere Substanzen auf ihre Aktivität beim platinrefraktären Ovarialkarzinom untersucht, z. B. Sunitinib, ein Tyrosinkinaseinhibitor mit Anti-VEGF-Aktivität, oder AEZS-108, ein GnRH (Gonadotropin-releasing-Hormon)-gekoppeltes Doxorubicin (Infobox 1).

Platinsensibles Rezidiv

Operative Therapie

Bei selektionierten Patientinnen kann eine erneute operative Therapie zur Zyto-reduktion sinnvoll sein. Die bisher größte Studie zur Rezidivoperation, die DESKTOP-I-Studie konnte klar zeigen, dass die

Patientinnen nur von der Operation profitieren, wenn es gelingt, den Tumor komplett zu entfernen [13]. Im Gegensatz zur Primäroperation gibt es hier keinen Unterschied zwischen einem Resttumor zwischen 1 und 10 mm und größer als 10 mm.

— Der postoperativ verbliebene Tumorrest war, wie auch in vielen anderen Serien, der stärkste unabhängige Prognosefaktor.

Bei Patientinnen mit Komplettresektion zeigte sich ein medianes Überleben von 45 Monaten, während dieses bei unvollständiger Resektion bei 20 Monaten lag. Bei den beiden letzten großen medikamentösen Phase-III-Studien (AGO-OVAR 2.2 und AGO-OVAR 2.5) betrug das mediane Überleben zwischen 17 und 29 Monaten (■ **Abb. 2**). Eine Komplettresektion war bei 79% der Patientinnen mit einem positiven AGO-Score möglich. Dieser Score, welcher aus

- einem guten Allgemeinzustand,
- Komplettresektion bei Primäroperation und
- Abwesenheit von Aszites

besteht, wurde prospektiv im Rahmen der DESKTOP-II-Studie validiert, die Ergebnisse werden für Ende 2008 erwartet.

Infobox 2

Operation beim frühen Ovarialkarzinom (FIGO I/II)

- Längsschnittlaparotomie
- Inspektion und der gesamten Abdominalhöhle
- Peritonealzytologie
- Peritonealbiopsien aus unauffälligen Regionen: Harnblasendach, Douglas-Raum, Beckenwand beidseits, parakolische Rinnen beidseits
- Hysterektomie, ggf. extraperitoneales Vorgehen
- Omentektomie mindestens infrakolisch mit Eröffnen und Inspektion der Bursa omentalis
- Appendektomie (bei muzinösem/unklarem Tumortyp)
- Systematische beidseitige pelvine und paraaortale Lymphonodektomie
- Komplette Tumorentfernung

Infobox 3

Einteilung der Rezidive**Platin-/Taxanrefraktär**

- Bestes Ansprechen auf platin-/taxanhaltige Erstlinientherapie: Stabilisierung (NC: neoadjuvante Chemotherapie)
- Progress während platin-/taxanhaltige Erstlinientherapie
- Rezidiv/Progression innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Erstlinientherapie

Platin-/Taxansensibel

- Ansprechen auf platin-/taxanhaltige Chemotherapie (PR: partielle Remission, CR: komplette Remission)
- Therapiefreies Intervall: >6 (>12) Monate
- (keine Vortherapie bei FIGO-Stadium I)

Der Benefit durch die erneute Operation ist letztlich noch nicht bewiesen, aber die bisherigen retrospektiven Publikationen legen ihn nahe, sodass aktuell bei geeigneten Patientinnen die Durchführung einer erneuten Operation diskutiert werden sollte. Randomisierte Studien (Rezidivoperation + Chemotherapie vs. Chemotherapie) sind derzeit international in Vorbereitung.

Systemische Therapie

Die AGO-OVAR 2.2 konnte einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien und Gesamtüberleben zugunsten der Kombi-

Infobox 4

Desensitivierungsprotokoll bei Carboplatinhypersensitivitätsreaktion der HSK (Horst-Schmidt-Klinik) Wiesbaden

Nach Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf Carboplatin kann nach Abwägen von Risiko und Benefit ein Desensitivierungsversuch unternommen werden [10]:

- Aufklärung der Patientin über das Restrisiko schwerer HSR (alternative Option: Therapieumstellung auf Cisplatin oder Non-Platin)
- Antiallergische Prämedikation mit Clemastin (2 mg i.v.), Dexamethason (mindestens 20 mg i.v. 30 min vor Beginn, wenn möglich bereits ab Vortag 8–0–8 mg peroral)
- 1/1000 der Gesamtdosis (rund 0,5 ml der Originallösung) auf 500 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- 1/100 der Gesamtdosis (rund 5 ml der Originallösung) auf 100 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- 1/10 der Gesamtdosis (rund 50 ml der Originallösung) auf 100 ml in 30 min i.v., wenn gut vertragen
- restliche Originallösung langsam i.v.
- bei Auftreten einer erneuten HSR zu einem beliebigen Zeitpunkt im oben genannten Schema Abbruch der Carboplatintherapie

Bei HSR trotz Desensitivierung kann nach Abwägen von Risiko und Benefit eine Umstellung der Therapie auf Cisplatin versucht werden [10]:

- Aufklärung der Patientin über das Restrisiko schwerer HSR (alternative Option: Therapieumstellung auf Non-Platin)
- Antiallergische Prämedikation mit Clemastin (2 mg i.v.), Dexamethason (mindestens 20 mg i.v. 30 min Beginn, wenn möglich bereits ab Vortag 8–0–8 mg peroral)
- Übliche Prähydratation
- Tropfenweiser Infusionsbeginn
- Bei HSR zu jedem beliebigen Zeitpunkt Abbruch der Platintherapie und ggf. Umstellung auf Non-Platin-Regime

nationstherapie aus Carboplatin und Paclitaxel im Vergleich zur taxanfreien Platintherapie zeigen [19]. Hauptproblem bei dieser Behandlung ist die oft vorbestehende Neurotoxizität, welche eine erneute platin- und taxanhaltige Therapie nicht erlaubt. Eine weitere Intergroup-Studie, welche nicht genügend statistische Power für

das Gesamtüberleben hatte, konnte einen Vorteil beim progressionsfreien Überleben zugunsten der Kombinationstherapie Carboplatin/Gemcitabine im Vergleich zu Carboplatin zeigen [20]. Das Hauptnebenwirkungsspektrum war hier die Hämatotoxizität, die Rate an febrilen Neutropenien war mit 1,1% jedoch ausgesprochen niedrig. Die CALYPSO („caelyx plus carboplatin versus paclitaxel plus carboplatin in patients with epithelial ovarian cancer in late relapse“-Studie verglich die Kombinationschemotherapie Carboplatin/PEG-liposomales Doxorubicin mit Carboplatin/Paclitaxel, die Ergebnisse stehen jedoch noch aus.

➤ **Bei Carboplatintherapie sind letal verlaufende allergische Reaktionen möglich**

Aktuell wird im Rahmen der randomisierten Phase-III-HECTOR („hepatocellular carcinoma: treatment with octreotide“-Studie die Aktivität von Carboplatin/Topotecan evaluiert. Durch den Aktivitätsnachweis von PEG-liposomalem Doxorubicin bei Patientinnen mit einem progressionsfreien Intervall zwischen 6 und 12 Monaten kann PEG-liposomales Doxorubicin bei Patientinnen, bei denen eine platinhaltige Kombinationschemotherapie nicht möglich ist, eine Alternative sein. Bei einer erneuten platinhaltigen Chemotherapie ist eine mögliche Carboplatinallergie zu beachten [15], für die teilweise letale Verläufe beschrieben wurden. Im Fall einer allergischen Reaktion sind ein Wechsel auf Cisplatin, wobei Kreuzallergien bei etwa 25% der Patientinnen auftreten, oder alternativ die Therapie im Rahmen eines Desensitivierungsprotokolls möglich (Infobox 4).

➤ **Vor dem unkritischen Einsatz der HIPEC muss dringend gewarnt werden**

Diskutiert wird derzeit auch die Rolle einer intraoperativen hyperthermen Gabe einer Chemotherapie (HIPEC) bei Patientinnen mit Rezidivoperation. Von den vorliegenden Daten kann bisher hier nicht sicher auf einen möglichen Benefit dieser Art der Behandlung geschlossen werden. Phase-III-Studien wurden bis jetzt beim Ovarialkarzinom zu diesem Thema nicht

durchgeführt. Die bislang publizierten Serien sind sehr heterogen bezüglich der Patientencharakteristika, der verabreichten Chemotherapeutika (zumeist Cisplatin, verwendet wurden aber auch Substanzen wie Docetaxel, Mitomycin C, 5-Fluorouracil usw.) und auch der Dosierung. Die HIPEC findet derzeit immer weitere Verbreitung und aufgrund völligen Fehlens qualitativ hochwertiger Studien behandelt anscheinend jeder nach seinem eigenen „Chemo-Rezept“. Vor dem unkritischen Einsatz dieser Methode muss dringend gewarnt werden, da laut den bisher publizierten Daten auch ein Schaden für die Patientinnen nicht ausgeschlossen werden kann. Da die Effektivität der HIPEC bisher nicht bewiesen ist (und die Langzeitergebnisse der Serien teilweise im Vergleich zu den non-HIPEC-Serien sogar schlechter sind), muss von diesem experimentellen Ansatz außerhalb von prospektiv geplanten kontrollierten Studien dringend abgeraten werden.

Fazit für die Praxis

Da bisher keine effektiven Screeningmethoden entwickelt wurden, wird die Mehrzahl der Patientinnen weiterhin erst im fortgeschrittenen Stadium erkannt. Während beim frühen Ovarialkarzinom eine adäquate chirurgische Stagingoperation gefolgt von einer platinhaltigen Monotherapie, oft langfristige Heilung bedeuten können erleiden beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom trotz maximaler Therapie die meisten Patientinnen noch immer ein Rezidiv. Erfolg versprechende

Substanzen wie Bevacizumab oder Abagomab werden derzeit in Phase-III-Studien evaluiert. Im Fall eines Rezidivs ist die Therapie individuell anhand der vorhandenen Evidenz durchzuführen. Eventuelle Hypersensitivitätsreaktionen bei einer Platinreinduktion sind zu beachten.

Korrespondenzadresse

Dr. P. Harter

Klinik für Gynäkologie & Gynäkologische Onkologie, HSK, Dr. Horst Schmidt Klinik Ludwig-Erhard-Straße 100, 65199 Wiesbaden philipp.harter@hsk-wiesbaden.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bell J, Brady MF, Young RC et al. (2006) Randomised phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 102: 432–439
2. Burger RA, Sill MW, Monk BJ et al. (2007) Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 25: 5165–5171
3. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK et al. (2002) Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 20: 1248–1259
4. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A et al. (2007) Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol* 104: 480–490
5. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT et al. (2007) Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 25: 5180–5186

6. Du Bois A, Weber B, Rochon J et al. (2006) 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* 24: 1127–1135
7. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al. (2005) 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCI/OCCC 2004). *Ann Oncol* 16 [Suppl 8]: VIII7–VIII12
8. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D et al. (2008) Phase III trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 26: 76–82
9. Garcia AA, Hirte H, Fleming G et al. (2008) Phase II clinical trial of bevacizumab and low-dose metronomic oral cyclophosphamide in recurrent ovarian cancer: a trial of the California, Chicago, and Princess Margaret Hospital phase II consortia. *J Clin Oncol* 26: 76–82
10. Gomez R, Harter P, Lück HJ et al. (in press) *Int J Gynecol Cancer*
11. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie T et al. (2001) Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 19: 3312–3322
12. Gore M, Du Bois A, Vergote I (2006) Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J Clin Oncol* 24: 4528–4530
13. Harter P, Du Bois A, Hahman M et al. (2006) Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 13: 1702–1710
14. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P et al. (2006) Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet [Suppl 1]* 95: 161–192
15. Kandel M, Loefer A, Harter P et al. (2005) Cisplatin rechallenge in relapsed ovarian cancer patients with platinum reinduction therapy and carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer* 15: 780–784
16. Meier W, Du Bois A, Kuhn W et al. (2003) Topotecan vs treosulfan in recurrent ovarian cancer (OC) after initial therapy with platinum and paclitaxel. A prospective randomized phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: Abstract 1810

Hier steht eine Anzeige.

17. Mutch DG, Orlando M, Goss T et al. (2007) Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 25: 2811–2818
18. Panici PB, Maggioni A, Hacker N et al. (2005) Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 97: 560–566
19. Parmar MK, Lederman JA, Colombo N et al. (2003) Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 361: 2099–2106
20. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. (2006) Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 24: 4699–4707
21. Pfisterer J, Weber R, Reuss A et al. (2006) Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. *J Natl Cancer Inst* 98: 1036–1045
22. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T et al. (2007) Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: results and 5-year follow-up. *Gynecol Oncol* 106: 591–595
23. Trimbos JB, Vergote I, Bolis G et al. (2003) Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 113–125
24. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I et al. (2003) International Collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 105–112
25. Winter III WE, Maxwell GL, Tian CT et al. (2007) Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 25: 3621–3627

P.Herschbach, P.Heußner Stärkeres Gewicht

Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis

Stuttgart: Klett-Cotta 2008, 208 S.,
(ISBN 978-3-608-89071-6), 26.00 EUR

Der psychotherapeutischen Betreuung und Begleitung von Krebspatienten wächst immer mehr Bedeutung zu. Parallel dazu wird das Bild der Psychoonkologie differenzierter. Dokument und Ausdruck dieser Entwicklung ist die kürzlich bei Klett-Cotta erschienene „Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis“ von Peter Herschbach und Pia Heußner.

Die Verfasser – Pia Heußner ist Leiterin der Psychoonkologie am Münchner Klinikum Großhadern, Peter Herschbach wiederum Leiter der Sektion „Psychosoziale Onkologie“ am Münchner Klinikum Rechts des Isar – beleuchten die Psychoonkologie aus zweifacher Sicht. Gleichwertig beschrieben werden sowohl die therapeutische Realität als auch die wissenschaftliche Vertiefung. Zum Tragen kommen Grundlagen der spezifischen Psychotherapie sowie neueste Studien und Forschungsansätze. Damit wird die Neuerscheinung zum kompakt gehaltenen Kompendium, das grundlegendes Handbuch ist und darüber hinaus vorhandenes Wissen ergänzt, belebt und aktualisiert.

Letztlich entstand die Einführung an Hand einer psychoonkologischen Fortbildungsveranstaltung, die vor drei Jahren in München erstmals stattfand. Ärzte und Psychotherapeuten sollten – unter anderem vor dem Hintergrund des Disease-Management-Programms Brustkrebs in Bayern – ein Weiterbildungsangebot erhalten. Auf Grund dessen orientiert sich die „Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis“ in Tenor und Duktus am dargestellten und gesprochenen Wort. Sie ist verständlich geschrieben, klar gegliedert und unpräzise.

Im Zentrum stehen Fragen nach der Notwendigkeit einer Patientenbetreuung und nach dem Ziel einer Therapie. Problemschwerpunkte wie Depression, Anpassungsstörung, Fatigue, Schmerz und Angst werden gesondert behandelt. Ebenso sind psychopharmakologische

Spezifika und sozialrechtliche Aspekte ein eigenes Thema. Breiten Raum nehmen Medizin und Forschung ein, bevor dann die Psychodiagnostik mit Erstgespräch und Belastungsscreening sowie die eigentliche Psychotherapie, unter anderem mit Konsiliargespräch und Psychoedukationsprogramm, aufgegriffen werden.

In der Summe aller Facetten ist die „Einführung in die psychoonkologische Behandlungspraxis“ ein Spannungsbogen, der unterschiedliche Aspekte sehr pointiert zusammenführt und damit der psychoonkologischen Behandlung ein zu Recht stärkeres Gewicht verleiht.

Markus Besseler (München)