

# **Stellungnahme der AGO Kommission OVAR zum Einsatz der HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) beim primären und rezidierten Ovarialkarzinom**

Philipp Harter, Sven Mahner, Felix Hilpert, Ingo Runnebaum, Olaf Ortmann, Alexander Mustea und Jalid Sehouli für die Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

Einige Kliniken in Deutschland bieten derzeit Patientinnen mit Erstdiagnose eines Ovarialkarzinoms oder auch bei einem Rezidiv der Erkrankung die Durchführung einer HIPEC (Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie) an. Da dieses Verfahren derzeit in der Therapie von Patientinnen mit Eierstockkrebs prinzipiell nicht indiziert ist und die Gefahr besteht, dass den Erkrankten etablierte Standardverfahren mit erwiesener Effektivität vorenthalten werden und die Patientinnen somit gefährdet werden, haben wir nach Analyse der verfügbaren Daten diese Stellungnahme formuliert:

Die Standardtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms besteht aus einer initialen Operation mit dem Ziel der makroskopischen Komplettresektion, gefolgt von einer platinbasierten intravenösen Kombinations-Chemotherapie [1, 2, 3, 4].

Dieses Konzept wurde an mehreren 10.000 Patientinnen innerhalb prospektiver Studien etabliert und gilt als weltweit akzeptierter Standard [5]. Kürzlich hat die postoperative intravenöse Applikation der Kombination Carboplatin plus Paclitaxel plus dem Angiogeneseinhibitor Bevacizumab das Therapiespektrum für Patientinnen mit FIGO Stadium IIIB, IIIC und IV erweitert.

Die präklinische Rationale zur hyperthermen Chemotherapie basiert auf Untersuchungen, die eine gesteigerte Zytotoxizität von Cisplatin und anderen Zytostatika in humanen Zelllinien und Tiermodellen [6, 7, 8, 9, 10] berichtet und bei denen durch Temperaturerhöhung ein zusätzliches Potential zum Durchbrechen einer Cisplatinresistenz vermutet wurde [11]. Des Weiteren wurde durch die Kombination mit Hyperthermie eine erhöhte Eindringtiefe von intraperitoneal verabreichtem Cisplatin beschrieben [12]. Diese theoretischen Ansätze und präklinischen Beobachtungen werden als Grundlage der klinischen Anwendung der

HIPEC verwendet. Bisher existieren 3 publizierte randomisierte Studien zur Durchführung der HIPEC beim fortgeschrittenen Colon- und Magenkarzinom. Eine randomisierte Phase III-Studie beim rezidierten kolorektalen Karzinom untersuchte bei 105 Patienten die alleinige Systemtherapie im Vergleich zur Kombination aus zytoreduktiver Operation und HIPEC mit Mitomycin C gefolgt von einer Systemtherapie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Vorteil der kombinierten Therapie hinsichtlich des medianen progressionsfreien Überlebens (7.7 versus 12.6 Monate;  $p= 0.020$ ) und medianen krankheitsspezifischen Überlebens (12.6 versus 22.2 Monate;  $p= 0.028$ ). Stärkster Prognosefaktor war hierbei der postoperative Tumorrest. Es profitierten ausschließlich die Patientinnen mit kompletter Tumoresektion während sich bei intra-operativem Tumorrest kein Vorteil für die HIPEC zeigte. Die post-operative Mortalität im experimentellen HIPEC Arm lag bei 8% [13, 14]. Eine weitere randomisierte Studie untersuchte die Wertigkeit von HIPEC mit Cisplatin/Mitomycin C und Operation versus alleinige Operation bei peritoneal metastasiertem Magenkarzinom ( $n=68$ ). Die Komplettresektionsrate war mit 58% in beiden Armen gleich. Beim krankheitsspezifischen Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten der Kombination aus Operation und HIPEC (6.5 versus 11.0 Monate;  $p= 0.046$ ). Daten zum Gesamtüberleben werden nicht berichtet. Stärkste Prognosefaktoren hierbei waren post-operative Komplikationen und die Durchführung einer post-operativen Chemotherapie über 6 Zyklen. Absolut gesehen hatten Patienten mit alleiniger Operation, bei denen eine weitestgehende Komplettresektion (max. Resttumor 2.5 mm) gelang, die beste Prognose mit einem medianen krankheitsspezifischen Überleben von 31 Monaten, während dieses bei Patientinnen mit Komplettresektion und HIPEC bei median 12 Monaten lag [15]. In einer weiteren dreiarmligen randomisierten Studie bei Erstdiagnose eines lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms T2-T4 mit 139 Patienten wurden Operation versus Operation + HIPEC versus Operation + intraperitoneale Chemotherapie verglichen. Das Vorliegen einer Peritonealkarzinose war keine Voraussetzung für den Einschluss. Hierbei zeigte sich in einer Subgruppenanalyse (Serosabefall oder Lymphknotenbefall) ein Vorteil für die HIPEC [16].

Der Einsatz von HIPEC wird in erster Linie im Rahmen der Therapie einer Peritonealkarzinose diskutiert, wobei aufgrund der unterschiedlichen Tumorbiologien und therapeutischen Gesamtkonzepte eine äußerst differenzierte Herangehensweise bei verschiedenen Diagnosen notwendig ist. So zeigen Studien, dass eine

Peritonealkarzinose bei einem primären Ovarialkarzinom eine andere Tumorbiologie und auch deutlich günstigere Gesamtprognose besitzt als z.B. bei einem metastasierten gastrointestinalen Tumor [17]. Da die systemtherapeutischen Möglichkeiten bei peritoneal metastasierten gastrointestinalen Tumoren limitiert sind, scheint die HIPEC hier eine Option darzustellen. Hierbei werden jedoch stets auch die erhöhten post-operativen Komplikationen wie z.B. Infektionen kritisch erwähnt und in der aktuellen S3-Leitlinie zur Behandlung des Magenkarzinoms wird die HIPEC nur im Rahmen von Studien empfohlen (GoR A, LoE I) [18]. Die aktualisierte S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom inklusive Einschätzung der Wertigkeit der HIPEC bei dieser Entität steht noch aus.

Das Ovarialkarzinom metastasiert häufig früh peritoneal, so dass die meisten Patientinnen erst im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden [19]. Im Rahmen der Primäroperation ist der post-operativ verbliebene Tumorrest neben dem Tumorstadium der stärkste unabhängige Prognosefaktor [4]. Limitierend für eine Kompletresektion ist hier häufig die Peritonealkarzinose [20, 21]. Bisher konnte jedoch nicht aufgezeigt werden, dass die Peritonealkarzinose per se einen unabhängigen Prognosefaktor darstellt [22]. Beim rezidierten Ovarialkarzinom konnte gezeigt werden, dass die Peritonealkarzinose zwar einen negativen Prädiktor für eine Kompletresektion darstellt, falls es aber gelingt den Tumor komplett zu reseziieren, spielt diese prognostisch keine Rolle mehr [23, 24]. Somit scheint die Peritonealkarzinose des Ovarial-, Tuben- oder primären Peritonealkarzinoms mitunter eine technische Hürde für eine Kompletresektion darzustellen (und gewinnt dadurch prognostische Bedeutung) erscheint aber per se keine biologische Bedeutung zu haben und damit keine spezifische Behandlung zu benötigen – abgesehen von entsprechenden operativen Techniken.

Bisher gibt es weder im Rahmen der Primäroperation noch bei der Rezidivoperation des Ovarialkarzinoms randomisierte Studien zur HIPEC. Es liegen lediglich mehrere retrospektive Daten und teilweise Phase I/II-Studien mit unterschiedlichen meist platinhaltigen Regimen, Dosierungen und Applikationszeiten vor [25]. Systematische Dosisfindungsstudien finden sich ebenfalls nicht. Bisher konnte keine dieser Studien bezüglich des Gesamtüberlebens einen Vorteil aufzeigen im Vergleich zu den Ergebnissen wie sie durch eine alleinige operative Therapie berichtet werden [26], bei gleichzeitig teilweise deutlich erhöhten Komplikationsraten. Im Gegensatz zur HIPEC

liegen zur normothermen intraperitonealen Chemotherapie randomisierte Phase III-Studien vor. Hier konnte, bei deutlich erhöhten Nebenwirkungen, insbesondere bei repetitiven intraperitonealen Gaben, eine etwas höhere Effektivität beobachtet werden [27]. Aufgrund der erhöhten Nebenwirkungen und damit geringeren Nutzen-Risiko Bewertung, z.B. messbar an viel höheren Abbruchraten, wird der Einsatz einer intraperitonealen Therapie bis heute nicht als Standardoption empfohlen (28, 29).

Zusammenfassend existieren bisher keine Daten, die eine Verbesserung des progressionsfreien oder Gesamtüberlebens durch die zusätzliche Durchführung einer HIPEC zur zytoreduktiven Operation gezeigt haben. Ebenso kann aufgrund der vorliegenden Daten die erhöhte operative Komplikationsrate nicht dahingehend bewertet werden, dass die HIPEC als sicher durchführbar einzustufen sei. Beim Ovarial-, Tuben-, oder primären Peritonealkarzinom soll die HIPEC daher nicht außerhalb von prospektiven kontrollierten Studien weder in der Primär- noch in der Rezidivtherapie durchgeführt werden. Diese klare Empfehlung gegen den Einsatz der HIPEC ist so auch in der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Ovarialkarzinom im interdisziplinären Konsensus formuliert.

## Literatur

---

<sup>1</sup> Griffiths CT, Fuller AF. Intensive surgical and chemotherapeutic management of advanced ovarian cancer. Surg Clin North Am 1978;58:131-42.

<sup>2</sup> Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2011; 121: 615-619.

<sup>3</sup> 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;20:1248-59.

<sup>4</sup> du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009;115:1234-44.

<sup>5</sup> Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. Int J Gynecol Cancer. 2011;21(4):750-5.

<sup>6</sup> Hahn GM Potential for therapy of drugs and hyperthermia. Canc Res 1979;39:2264-2268.

- 
- <sup>7</sup> Meyn RE, Corry PM, Fletcher SE, et al. Thermal enhancement of DNA damage in mammalian cells treated with cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res* 1980;40:1136-1139.
- <sup>8</sup> Alberts DS, Peng YM, Chen HS, et al. Therapeutic synergism of hyperthermia-cis-platinum in a mouse tumor model. *J Nat Cancer Inst* 1980;65:455-461.
- <sup>9</sup> Los G, van Vugt M, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Brit J Cancer* 1994;69:235-241.
- <sup>10</sup> Akaboshi M, Tanaka Y, Kawai K, et al. Effect of hyperthermia on the number of platinum atoms binding to DNA of HeLa cells treated with <sup>195m</sup>Pt-radiolabelled cis-diamminedichloroplatinum(II). *Int J Radiat Biol* 1994;66:215-220.
- <sup>11</sup> Herman TS, Teicher BA, Cathcart KN, et al. Effect of hyperthermia on cis-diamminedichloroplatinum(II) (rhodamine 123)<sub>2</sub>[tetrachloroplatinum(II)] in a human squamous cell carcinoma line and a cis-diamminedichloroplatinum(II)-resistant subline. *Cancer Res* 1988;48:5101-5105.
- <sup>12</sup> van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998;34:148-154.
- <sup>13</sup> Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree S, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-3743
- <sup>14</sup> Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Sep;15(9):2426-32
- <sup>15</sup> Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, Zhou YF, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jun;18(6):1575-81
- <sup>16</sup> Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology*. 2001 Nov-Dec;48(42):1776-82
- <sup>17</sup> Heiss MM, Murawa P, Koralewski P, et al. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2209-21.
- <sup>18</sup> S3 Leitlinie Magenkarzinom 13.06.2012; AWMF-Register-Nummer (032-009OL)
- <sup>19</sup> Krebs in Deutschland 2007/2008. Robert Koch Institut 2012;8:76-79
- <sup>20</sup> Brand AH. Ovarian cancer debulking surgery: a survey of practice in Australia and New Zealand. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Feb;21(2):230-5.
- <sup>21</sup> Beutel, B, Heitz F, Harter P, et al. Was sind die Gründe für postoperativen Tumorrest beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom FIGO IIIB-IV[OC] bei OP in einem spezialisierten Zentrum, *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286 (Suppl 1), S113

- 
- <sup>22</sup> Heitz J, Harter P, Meier W, et al. Chirurgische Komplettresektion versus medikamentöse Komplettremission bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom FIGO IIB-IV, Arch Gynecol Obstet 2012; 286 (Suppl 1), S98
- <sup>23</sup> Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol. 2009;16(5):1324-30
- <sup>24</sup> Fotopoulou C, Zang R, Gultekin M, et al. Value of Tertiary Cytoreductive Surgery in Epithelial Ovarian Cancer: An International Multicenter Evaluation. Ann Surg Oncol. 2012 Oct 2. [Epub ahead of print]
- <sup>25</sup> Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. (2007). Ann Oncol 18: 1943-50
- <sup>26</sup> Harter P, Heitz F, du Bois A. Surgery for Relapsed Ovarian Cancer: When Should it Be Offered? Curr Oncol Rep. 2012 Dec;14(6):539-43. doi: 10.1007/s11912-012-0260-x.
- <sup>27</sup> Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):34-43.
- <sup>28</sup> Gore M, du Bois A, Vergote I. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. J Clin Oncol. 2006 Oct 1;24(28):4528-30.
- <sup>29</sup> du Bois A, Schmalfeldt B, Meier W, Sehouli J, Pfisterer J für die Kommission Ovar der AGO, die AGO-Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) und die NOGGO. Ovarialkarzinom: Intraperitoneale Therapie ist nicht der neue Standard. FRAUENARZT 47 (2006) 5:510-512