Vorgehen nach First-line-Therapie beim Ovarialkarzinom

C. Thomssen

Frauenklinik und Poliklinik der Universität Hamburg

Für die Frage des Vorgehens nach der *First-line-Therapie* des Ovarialkarzinoms ist es notwendig, Szenarien und Fragestellungen zu unterscheiden:

1. Komplette Remission durch Operation und Chemotherapie

Ist eine Erhaltungstherapie indiziert? Als Standard der «adjuvanten» Chemotherapie beim Ovarialkarzinom gilt derzeit die Gabe von 6 Kursen einer Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel. Eine längere Chemotherapie ist gegenwärtig nicht zu begründen. Diskutiert werden konsolidierende Therapie-maßnahmen wie intraperitoneale Instillation von Cisplatin oder ³²P. Obwohl in Studien durchaus Effektivität gezeigt werden konnte [1, 2], haben sich diese Formen der Anschlußtherapie nicht durchgesetzt.

Welche Rolle spielen biologische Anschlußtherapien? Angesichts der begrenzten Effektivität zytotoxischer Behandlungen rücken «biologische» Therapieformen in den Mittelpunkt des Interesses: Insbesondere bei nur mikroskopischer Resterkrankung nach Operation und Chemotherapie könnte ein Einsatz dieser innovativen Behandlungsansätze erfolgreich sein. Diskutiert und in klinischen Studien geprüft werden vor allem die Gabe von Inhibitoren der Angiogenese und der tumor-assoziierten Proteolyse (z.B. MMP-Inhibitoren) [3, 4], gentechnische Ansätze (p53-Gentherapie) [5] und immunologische Methoden [6].

Worin besteht die Nachsorge? Empfohlen wird heutzutage eine klinisch orientierte Nachsorge mit Kontrolle des Tumormarkers Ca125, CT-Abdomen und weitere apparative Diagnostik nur bei Rezidivverdacht (= Tumormarkeranstieg) oder speziellen Fragestellungen.

Welche Rolle spielt die Second-look-Operation? Die Second-look-Operation ist als diagnostische Laparotomie bei Patientinnen definiert, die sich nach klinischer Einschätzung (klinische Untersuchung, Tumormarker, CT-Abdomen) in einer kompletten Remission befinden (etwa 50% aller Patientinnen). Sie wird außerhalb wissenschaftlicher Fragestellungen nur selten indiziert, da nur wenige Patientinnen (< 10%) von dieser Operation profitieren würden (Abb. 1). Für die meisten

Patientinnen ist diese Maßnahme ein unnötiger invasiver Eingriff ohne Einfluß auf den weiteren Krankheitsverlauf [7], denn auch Patientinnen mit beim Second-look-Eingriff histologisch gesicherter Tumorfreiheit entwickeln in 50% der Fälle ein Rezidiv. Die Prognose wird weitaus stärker vom Ergebnis der Primäroperation bestimmt als vom Ergebnis der Second-look-Operation [8, 9]. Um die Invasivität des operativen Restagings zu reduzieren, wird immer wieder die Second-look-Laparoskopie als Verfahren diskutiert, die jedoch ebenfalls nicht zur Verbesserung des Überlebens führt [9].

2. Partielle Remission, Tumorpersistenz

Wenn durch die Primärbehandlung keine komplette Remission erreicht werden kann, liegt eine partielle Remission oder Tumorpersistenz vor.

Ist in dieser Situation ein sekundäres Tumordebulking indiziert? In einigen Publikationen wird von einem Benefit durch eine Second-effort-Operation bei partieller Remission berichtet. Tatsächlich dürfte aber diese Indikation nur in Einzelfällen sinnvoll sein (s. auch Second-look-Operation, Abb.1).

3. Primäre Progression, Frührezidiv

Welche Behandlungsoptionen bestehen? Bei frühem Auftreten eines Rezidivs beim Ovarialkarzinom (< 6 Monate chemotherapiefreies Intervall) oder bei Tumorprogredienz unter Chemotherapie ist die Prognose schlecht. Wegen der wahrscheinlichen – primären oder sekundären – Resistenz gegen viele Chemotherapeutika ist in dieser Phase auch eine chirurgische Intervention nicht erfolversprechend. Bei der Indikation einer Second-line-Chemotherapie ist dies zu berücksichtigen und dementsprechend ist auf eine Beschränkung der therapiebedingten Nebenwirkungen zu achten.

Die Ansprechraten der üblichen Second-line-Schemata beim Frührezidiv liegen bei 20% mit einer medianen Ansprechdauer von etwa 10–12 Monaten. Derzeitig wird meist Treosulfan oral, alternativ Topotecan intravenös empfohlen.

4. Spätrezidiv

Welche Rolle hat die Rezidivchirurgie? Den größten Stellenwert unter den sekundären Operationen beim Ovarialkarzinom hat die Rezidivoperation im eigentlichen Sinne. Diese

Abb. 1. Benefit durch Second-look-Operation bzw. durch Versuch der Tumorreduktion anlässlich der Second-look-Operation (5-J-ÜLW = 5-Jahre-Überlebenswahrscheinlichkeit).

Option sollte bei Patientinnen diskutiert werden, die nach adäquater Primäroperation und Chemotherapie in kompletter Remission waren und nach einem chemotherapiefreien Intervall von ≥ 6 Monaten ein Rezidiv aufweisen. Bei *Spätrezidiven* zeigen die Erfahrungen, daß häufig erneut Tumorfreiheit erreicht werden kann ($> 50\%$ der Fälle) und längeres Überleben (> 2 Jahre) vielfach möglich ist. Es wird angenommen, daß die Rezidivoperation die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur alleinigen Second-line-Chemotherapie ohne Operation verbessert [10–15]. Dies gilt allerdings nur, wenn eine optimale Tumorreduktion erreicht wird. Bei Verbleiben von Tumorresten > 1 cm nach der Rezidivoperation konnte keine Verbesserung der Prognose gezeigt werden. Operatives Vor-

gehen und perioperatives Management entsprechen dem der Primäroperation.

Zusammenfassung

Die Prognose beim Ovarialkarzinom wird durch Art, Ausmaß und Erfolg der Primärbehandlung bestimmt. Die Folgetherapien spielen in bezug auf die Prognose nur eine untergeordnete Rolle. Bei «minimal residual disease» könnten in Zukunft biologische Therapieansätze an Bedeutung gewinnen. Sekundäre Operationen sind vor allem beim Spätrezidiv erfolgversprechend.

Literatur

- 1 Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, Dubeshter II B, Hoskins WJ, Adelson MD, Alvarez RD, O'Sullivan J, Garcia DJ, Sparks DB, Quade J, Rothenberg ML: Phase III study of intraperitoneal cisplatin-intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin-intravenous cyclophosphamide in patients with optimal disease stage III ovarian cancer: a SWOG-GOG-ECOG Intergroup study. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6(suppl 1):28–29.
- 2 Condra KS, Mendenhall WM, Morgan LS, Marcus RB: Consolidative ^{32}P after second look laparotomy for ovarian cancer. *Radiat Oncol Invest* 1998; 6: 97–102.
- 3 Giavazzi R, Garofalo A, Ferri C, Lucchini V, Bone EA, Chiari S, Brown PD, Nicoletti MI, Taraboletti G: Batimastat, a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases, potentiates the antitumor activity of cisplatin in ovarian carcinoma xenografts. *Clin Cancer Res* 1998;4:985–992.
- 4 Goel R, Hirte H, Major P, Waterfield B, Holohan S, Bennett S, Elias I, Seymour L, NCIC Clinical Trials Group: Clinical pharmacology of the metalloproteinase (MMP) and angiogenesis inhibitor Bayer 12-9566 in cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:616a.
- 5 Kim J, Hwang ES, Kim JS, You EH, Lee SH, Lee JH: Intraperitoneal gene therapy with adenoviral-mediated p53 tumor suppressor gene for ovarian cancer model in nude mouse. *Cancer Gene Ther* 1999;6: 172–178.
- 6 Schultes BC, Yang R, Agopsowicz K, Kuzma M, Dharmapaul S, Baum RP, Noujaim AA, Madiyalakan R: Anti-idiotypic induction therapy for ovarian cancer: Immune responses in patients with OvaRexTM-MAB-B43. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18: 1399a.
- 7 Luesley D, Lawton F, Blackledge G, Hilton C, Kelly K, Rollason T, Wade-Evans T, Jordan J, Fielding J, Latief T, Chan KK for the West Midland Ovarian Cancer Group: Failure of second-look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1988; 8611:599–603.
- 8 Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, Palai N, Alessi C, Ferrero AM, Cosio S, Cristofani R: Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998;68:150–155.
- 9 Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ: Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999;93:21–24.
- 10 Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ: Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. A prospective study. *Cancer* 1995;76:1606–1614.
- 11 Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, Hoskins WJ: Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol* 1995;57:61–65.
- 12 Segna RA, Dottino PR, Mandeli JP, Konsker K, Cohen CJ: Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy. *J Clin Oncol* 1993; 11:434–439.
- 13 Jänicke F, Hölscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, Graeff H: Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992;70:2129–2136.
- 14 Meier W, Gropp M, Burges A, Hepp H: Secondary debulking after dose-intensified chemotherapy of ovarian carcinoma. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1999;88:519–525.
- 15 Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY: Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer* 1996;78:2049–2062.