

acoasso

Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

INTERDISZIPLINÄRE ONKOLOGIE

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft für Chirurgische Onkologie

**Zytoreduktive Chirurgie in
Kombination mit intraoperativer
intraperitonealer hyperthermer
Chemoperfusion als Therapiekonzept
bei peritoneal metastasierten
Ovarialkarzinomen: Eine
Literaturanalyse der vergangenen 10
Jahre**

Sebek M, Kober F

Interdisziplinäre Onkologie 2012;

4 (2), 44-46

Homepage:

www.kup.at/acoasso

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion als Therapiekonzept bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen: Eine Literaturanalyse der vergangenen 10 Jahre

M. Sebek, F. Kober

Kurzfassung: Mehrere Publikationen der vergangenen 10 Jahre wiesen auf günstige Überlebensdaten bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder rezidivierenden Ovarialkarzinomen hin, die mit zytoreduktiver Chirurgie in Kombination mit intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion behandelt wurden. Unterschiedliche Patienteneinschlusskriterien, variierende Details der Behandlung, divergierende Begriffsbestimmungen und unterschiedliche Reportsysteme lassen jedoch keine zusammenfassende Konklusion durch eine Metaanalyse zu. So bleibt das CS-HIPEC-Konzept ein erfolgversprechendes Instrumentarium, um die Prognose der Patientinnen mit lokal fortgeschrittenen oder re-

zidivierenden Ovarialkarzinomen zu verbessern, der Beweis der deutlichen Überlegenheit gegenüber den Standardtherapien steht aber noch aus.

Schlüsselwörter: Ovarialkarzinom, zytoreduktive Chirurgie, intraperitoneale Chemotherapie, Überlebensdaten

Abstract: Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemoperfusion (CS-HIPEC) in Peritoneally Advanced Ovarian Cancer: A Review of the Literature of the Last Decade. During the last decade, several institutions have published their results with cytoreductive surgery and intraperitoneal

hyperthermic chemoperfusion (CS-HIPEC) in locally advanced or recurrent ovarian cancer. Most reports revealed promising survival data. But diversity in inclusion criteria, varying details of therapy, divergent definitions, and report systems did not allow for a meta-analysis to draw a final conclusion. Therefore, CS-HIPEC remains an up-and-coming concept to improve survival in ovarian cancer patients but is still waiting for the final positive proof of superiority to standard treatment. **Interdisz Onkol 2012; 1 (2): 44–6.**

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, HIPEC, survival

Seit in den 1990er-Jahren erste Publikationen über diese damals innovative therapeutische Option zur Behandlung einer Peritonealkarzinose unterschiedlichen Ursprungs (Kolon, Appendix, Magen) erschienen sind, wurden zwischenzeitlich mehrere klinische CS-HIPEC-Studien bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen mit durchaus beeindruckenden Ergebnissen publiziert (Tab. 1). Und obwohl das CS-HIPEC-Therapiekonzept dem Standardtherapiekonzept (Debulking-Operation plus systemische Chemotherapie) bezüglich der Überlebenszeit überlegen zu sein scheint, bleibt das Konzept umstritten.

Betrachtet man die durchaus beeindruckenden Ergebnisse dieser Studien, so stellt sich unweigerlich die Frage, warum eine offensichtlich sehr effektive Therapie einen so langen Weg zur Akzeptanz benötigt. Die Antwort auf diese Frage findet sich möglicherweise in einer Analyse von Chua et al. aus dem Jahre 2009 [18].

■ Zusammenfassung der Analyse von Chua et al. [19]

Ziel dieses Reviews sollte eine Metaanalyse über den Outcome der Patienten aller bis zum Mai 2009 publizierten CS-HIPEC-Studien sein. Zu diesem Zweck erfolgte primär über MEDLINE, PubMed und EMBASE eine Literatursuche

nach allen englischsprachigen Publikationen zu den Suchkriterien „ovarian cancer“, „intraperitoneal“ und „cytoreductive surgery“. Inkludiert wurden alle Studien mit Patienten im Stadium FIGO III/IV oder mit einem rezidivierenden Ovarialkarzinom. Exkludiert wurden alle Studien mit < 10 Patienten. Ebenso aussortiert wurden pharmakokinetische Phase-I-Studien und Mehrfachpublikationen eines HIPEC-Zentrums (nur aktuellste, jene mit der höchsten Patientenanzahl und/oder dem längsten Follow-up wurden inkludiert). Von den für diesen Review verbliebenen 19 Publikationen entsprachen 4 dem Evidenz-Level II, die restlichen 15 dem Level III („non-randomized comparative studies, observational studies“). Aufgrund der inhomogenen Patientengruppe („CS-HIPEC at the time of primary treatment where optimal cytoreduction is achieved, at the time of interval debulking, as a consolidation therapy following complete pathological response following initial therapy as confirmed by a second look laparotomy, at the time of first recurrence and as salvage therapy“), der Heterogenität der Studien (Zielwerte, Technik, Zytostatika und deren Dosierungen, Temperatur, HIPEC-Dauer, etc.) und des Fehlens eines Kontrollarms in den meisten dieser Studien wurde in diesem Review von einer Metaanalyse Abstand genommen. Bei einer Gesamtzahl von 895 Patienten fanden sich eine Mortalitätsrate zwischen 0 und 10 % und eine Morbiditätsrate (National Cancer Institute, „common toxicity criteria“) von 6–70 % für Grad-1-Komplikationen, 2–50 % für Grad-2-Komplikationen, 0–40 % für Grad-3-Komplikationen und 0–15 % Grad-4-Komplikationen („Common complications include: ileus, anastomotic leakage, bleeding, wound infection, toxicity, pleural effusion, infections, fistula, transient hepatitis and thrombocytopenia“). Die mediane Beobachtungszeit dieser Studien lag zwischen 14 und 64 Monaten, „median disease-free survival“, „median overall survival“

Eingelangt am 13. April 2012; angenommen am 18. April 2012

Aus der Chirurgischen Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Marion Sebek, Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, A-1150 Wien, Huglgasse 1–3; E-Mail: marion.sebek@gmx.at

Tabelle 1: Klinische Studien zu CS-HIPEC bei peritoneal metastasierten Ovarialkarzinomen.

Jahr	Autor	n	Definition der Patientengruppe	Überleben in Monaten	Überlebensraten
2004	Look et al. [1]	28	(Intraabdominell) Fortgeschritten	45,8 median OS 17,3 median DFS	
2004	Piso et al. [2]	19	Fortgeschritten (8) Rezidiv (11)	33 mittleres OS	5-Jahres-Überleben 15 %
2004	Ryu et al. [3]	57	Fortgeschritten		5-Jahres-Überleben 63,4 % CS-HIPEC vs. 52,8 % KG 53,8 % OIII vs. 33,3 % KG/OIII
2004	Zanon et al. [4]	30	Rezidiv	28,1 median OS 17,1 median DFS	
2005	Reichmann et al. [5]	13	Fortgeschritten	15,4 median DFS	3-Jahres-Überleben 55 % und 11 % DF
2006	Raspagliesi et al. [6]	40	Rezidiv	41,4 mittleres OS 23,9 mittleres DFS	5-Jahres-Überleben 15 %
2006	Rufian et al. [7]	33	Fortgeschritten (19) Rezidiv (14)		5-Jahres-Überleben 37–51 % 63 % rez/R0 vs. 60 % prim/R0
2007	Cotte et al. [8]	81	Rezidiv	28,4 median OS 19,2 median DFS	
2007	Helm et al. [9]	18	Rezidiv	31 median OS 10 median DFS	
2007	Bae et al. [10]	67	Fortgeschritten		3-Jahres-Überleben 56,3 % DF vs. 16,7 % DF in KG 5-Jahres-Überleben 84,6 % Paclitaxel vs. 63 % Carboplatin 5-Jahres-Überleben 16,7 %
2008	Di Giorgio et al. [11]	47	Fortgeschritten (22) Rezidiv (25)	24 median OS, 20 median DFS 30,4 median OS, 27,4 median DFS	
2009	Ceelen et al. [12]	42	Rezidiv, massiv vortherapiert	37 median OS 13 median DFS	5 Jahres-Überleben 41,3 % und 12,5 % DF
2009	Guardiola et al. [13]	47	Fortgeschritten	14,3 DF „median survival“	2-Jahres-Überleben 62,5 % DF
2009	Pavlov et al. [14]	56	Fortgeschritten (31) Rezidiv (25)	Prim 34,1 median OS Rez 40,1 median OS Alle 26,2 median DFS	
2010	Pomel et al. [15]	31	Fortgeschritten/Rezidiv		2-Jahres-Überleben 67 % und 27 % DF
2010	Roviello et al. [16]	53	Fortgeschritten/Rezidiv		5-Jahres-Überleben 55 %
2011	Deraco et al. [17]	26	Fortgeschritten/vorbehandelt	30 median DFS	5-Jahres-Überleben 60,7 % und 15,2 % DF

DFS: disease-free survival; OS: overall survival; rez: Rezidiv; prim: Primum; KG: Kontrollgruppe unter Standardtherapie; OIII: Only Stage III Ovarian Cancer; R0: optimale Zytoreduktion

für alle Patienten und „median overall survival“ für Patienten mit optimaler Zytoreduktion lagen bei 10–57, 22–64 bzw. 29–66 Monaten. Die 3- und 5-Jahres-Überlebensraten lagen zwischen 35–63 % und 12–66 %.

■ Heterogenität der Studiendaten

Die Mehrheit der bis dato vorliegenden Studien, die zum Teil auch in die Analyse von Chua einfließen, sind Single-Center-Studien, viele davon retrospektiv, mit einer für eine aussagekräftige statistische Evaluierung prognostischer Faktoren (wie z. B. Aszites, Resttumorgroße, Peritoneal Cancer Index) oftmals zu geringen Patientenanzahl. Betrachtet man nur die Bandbreite der erhobenen Zielwerte („mean“, „median overall survival“ oder „disease-free survival“, 2–3- und 5-Jahres-Überlebensraten) sowie die unterschiedlichen Definitionen einer optimalen Zytoreduktion, welche zwischen 0 mm und 1 cm liegen, so macht dies einen Vergleich der Ergebnisse des > 800 Patienten umfassenden Gesamtkollektivs aller CS-

HIPEC-Zentren unmöglich. Patienten wurden in den unterschiedlichen FIGO-Stadien eingeschlossen, die verwendeten Zytostatika und deren Dosierungen variierten ebenso wie die Wahl der intraperitonealen Perfusionsdauer (30–120 Min.) oder der angestrebten Temperatur im Rahmen der HIPEC. Aufgrund dieser Heterogenität erscheint, wie auch Chua schon feststellte, eine Metaanalyse der vorhandenen Studienergebnisse nicht sinnvoll.

Im Vergleich zur Standardtherapie bietet das CS-HIPEC-Konzept einen möglichen Überlebensvorteil [3, 10], ist kostengünstiger als eine Therapie mit intraperitoneal verabreichten monoklonalen Antikörpern [19] und vermeidet die Katheterkomplikation, welche bei sequenzieller, normothermer intraperitonealer Chemoinstillation dazu führt, dass < 50 % der Patienten alle vorgesehenen 6 Zyklen erhalten [20, 21]. Dennoch bleibt auch nach 20 Jahren Erfahrung CS-HIPEC weiterhin ein viel diskutiertes, aus den angeführten Gründen „innovatives“ Therapiekonzept.

■ Relevanz für die Praxis

Eine nochmalige zytoreduktive Chirurgie mit intraoperativer, intraperitonealer hyperthermer Chemoperfusion kann für sorgfältig selektierte Patienten mit peritonealem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eine erfolgversprechende Therapiealternative darstellen. Beim primären, lokal fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ist der Beweis eines Vorteils gegenüber der Standardtherapie noch ausständig.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 35–41.
- Piso P, Dahlke MH, Loss M, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 2: 21.
- Ryu KS, Kim JH, Ko HS, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 325–32.
- Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004; 28: 1040–5.
- Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 90: 51–8.
- Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 671–5.
- Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006; 94: 316–24.
- Cotte E, Glehen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31: 1813–20.
- Helm CW, Randall-Whitliff L, Martin RS 3rd, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105: 90–6.
- Bae JH, Lee JM, Ryu KS, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007; 106: 193–200.
- Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113: 315–25.
- Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Van Belle S, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann Surg Oncol* 2009 [Epub ahead of print].
- Guardiola E, Delroex D, Heyd B, et al. Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 9: 14.
- Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, et al. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1186–91.
- Pomel C, Ferron G, Lorimier G, et al. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIOVAC study. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 589–93.
- Roviello F, Pinto E, Corso G, et al. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102: 663–70.
- Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: Multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 215–20.
- Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1637–45.
- Bonastre J, Chevalier J, Elias D, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008; 11: 347–53.
- Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 27–32.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34–43.

Weiterführende Literatur:

- Cotte E, Passot G, Gilly FN, et al. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2: 31–5.
- Moradi BN 3rd, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2009; 100: 754–63.
- Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist* 2009; 14: 683–94.
- Königsrainer I, Beckert S, Becker S, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in peritoneal recurrent ovarian cancer: experience and lessons learned. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396: 1077–81.
- Frenel JS, Leux C, Pouplin L, et al. Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011; 103: 10–6.
- Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113: 335–40.
- Gori J, Castaño R, Toziano M, et al. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 233–9.

Marion Sebek

Geboren 1974. Seit 2003 Studentin an der Medizinischen Universität Wien, seit 2005 wissenschaftliche Mitarbeiterin am Zentrum Peritonealkarzinose, Chirurgische Abteilung, Kaiserin-Elisabeth-Spital, Wien. Derzeit Abschluss der Diplomarbeit zum Thema „Intraoperative intraperitoneale hypertherme Chemoperfusion bei lokal fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen – Eine retrospektive Datenanalyse“.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)