

**Pharmakokinetik von Cisplatin
als intraoperative hypertherme
intraperitoneale Chemoperfusion
bei Patientinnen mit platinsensiblen
Ovarialkarzinomrezidiv**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Maryse Joséphine Doris Marie-Reine Gabrielle Permantier
aus Luxemburg
2017

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Oliver Zivanovic

2. Gutachter: Prof. Dr. Ingo Schmidt-Wolf

Tag der Mündlichen Prüfung: 1. August 2017

Aus dem Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Abteilung für Allgemeine Frauenheilkunde und Gynäkologische Onkologie
Direktor Univ. Prof. Dr. med. Walther Kuhn

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	5
I.1 Ovarialkarzinom.....	5
I.2 Ovarialkarzinom-Rezidiv.....	7
I.3 Stellenwert der lokalen intraperitonealen Chemotherapie.....	9
I.3.1 Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC).....	11
I.3.2 Cisplatin.....	13
I.4 Rationale der Studie.....	15
II. Methodik.....	17
II.1 Studiendesign.....	17
II.2 HIPEC und zytoreduktive Chirurgie.....	19
II.3 Postoperative Verläufe.....	22
II.4 Studienablaufschemata.....	24
II.4.1 Durchführung der Pharmakokinetik im Vollblut.....	24
II.4.2 Durchführung der Pharmakokinetik im Perfusat.....	26
II.5 Pharmakokinetik.....	28
II.5.1 Atom-Absorptions-Spektrometrie (AAS).....	29
III. Ergebnisse.....	31
III.1 Patientencharakteristika.....	31
III.2 Pharmakokinetische Ergebnisse.....	32
III.2.1 Perfusatkonzentration.....	32
III.2.2 Plasmakonzentration.....	33
III.2.3 Ultrafiltratkonzentration.....	34
III.2.4 Maximalkonzentrations-Vergleich.....	35
III.2.5 AUC-Verhältnis von Plasma und Perfusat.....	36
III.3 Postoperative Verläufe.....	37

IV. Diskussion	39
V. Zusammenfassung	45
VI. Anhang	46
Patientencharakteristika (1).....	46
Patientencharakteristika (2).....	47
Unerwünschte Ereignisse (AE).....	48
VII. Abbildungsverzeichnis	50
Literaturverzeichnis	51
Danksagung	64

I. Einleitung

I.1 Ovarialkarzinom

Von allen gynäkologischen Karzinomen hat das Ovarialkarzinom die höchste Sterberate (Eltabbakh und Goodrich, 2006). Das Ovarialkarzinom stellt die vierthäufigste Todesursache der Frau dar. An einem Ovarialkarzinom erkranken jährlich 8000 Frauen in Deutschland. Im EU-Vergleich liegt die höchste Erkrankungsrate in Litauen, die niedrigste in südeuropäischen Ländern wie z.B. Italien. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 69 Jahren. Das relative 5-Jahres-Überleben liegt derzeit bei 40 % (Robert Koch Institut, Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Die Mehrzahl der Fälle ist sporadisch und 10-25 % der Ovarialkarzinome sind familiär (Holschneider und Berek, 2000; Norquist, 2016).

Die Ätiologie des sporadischen Ovarialkarzinoms ist nicht geklärt. Modelle der ovariellen Karzinogenese beinhalten die Theorie der beständigen Ovulation, in welcher das Alter der Person bei Ovulation und die Lebensdauer der ovariellen Zyklen einen Anhalt für ihr Ovarialkarzinom-Risiko darstellen. Mittragend sind Faktoren wie exzessive Gonatropin- und Androgen-Stimulation der Ovarien. Ebenso spielen Karzinogene eine Rolle (Holschneider und Berek, 2000). Weiterhin haben neuere Studien gezeigt, dass der distale Eileiter (Fimbrien) als Ursprungsort des Tumors eine wichtige Rolle spielt (Crum, 2007b). Dies konnte hauptsächlich bei Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom und einer nachgewiesenen BRCA (*breast cancer gene* - Tumorsuppressorgene, deren Mutationen mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko für das Mammakarzinom einhergehen) Mutation gezeigt werden.

Als signifikanter Risikofaktor zählt eine positive Familiengeschichte (Brust- und/oder Ovarialkarzinom) mit einer zusätzlich nachgewiesenen Mutation im BRCA 1/2 Tumorsuppressor-Gen (Mutationen im BRCA2-Gen begünstigen zudem die Entstehung weiterer Neoplasien, u.a. Pankreaskarzinom, Kolonkarzinom und Lymphome). Andere Risikofaktoren sind Nulliparität. Protektive Faktoren sind Multiparität, Einnahme oraler Kontrazeptiva, Tuben-Ligatur und Hysterektomie (Holschneider und Berek, 2000).

Die relativ ungünstige Prognose des Ovarialkarzinoms lässt sich vor allem dadurch erklären, dass es keine effektiven Screeningmethoden gibt, die die Erkrankung in frühen Tumorstadien entdecken. Da die Frühsymptome sehr unspezifisch sind, wird es meist erst in fortgeschrittenen Tumorstadien diagnostiziert, wenn die Erkrankung bereits metastasiert ist. Etwa 60-70 % aller Erstdiagnosen werden im Tumorstadium FIGO III-IV (*fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique* (FIGO), System zur Einteilung gynäkologischer Tumore) gestellt und nur etwa 30-40 % werden im FIGO Stadium I-II diagnostiziert (Burges und Schmalfeldt, 2011).

Das Metastasierungsmuster, die disseminierte Peritonealkarzinose, entwickelt sich durch die enge topografische Beziehung vom Ovar und den intraabdominalen, peritonealen oder pleuralen Oberflächen.

Die Standardtherapie beinhaltet die Kombination der chirurgischen Zytoreduktion mit dem Ziel der kompletten makroskopischen Entfernung des Tumors und einer platinhaltigen Kombinations-Chemotherapie (Vergote et al., 2010; Zivanovic et al., 2015). Trotz initial hoher Ansprechraten auf die Standardtherapie entwickeln mehr als 60 % der Patientinnen ein Rezidiv innerhalb von 24 Monaten nach der Erstdiagnose (Eltabbakh und Goodrich, 2006).

Obwohl sich die Prognose des Ovarialkarzinoms in den letzten 30 Jahren durch die Einführung radikal-chirurgischer Maßnahmen und einer platin- und taxanhaltigen Chemotherapie deutlich verbessert hat, stellt das Ovarialkarzinom weiterhin die prognostisch ungünstigste gynäkologische Malignomerkrankung dar. Nur 20-40 % aller Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom leben länger als 5 Jahre nach der Erstdiagnose (Holschneider und Berek, 2000).

Wichtige Prognosefaktoren beim Ovarialkarzinom sind: das FIGO Tumorstadium, das Alter, der histologische Differenzierungsgrad, der postoperative Tumorrest, das Vorliegen einer BRCA 1/2 Mutation, das Vorhandensein von Aszites, die Art der Metastasierung und der histologische Subtyp.

Das stadien-adaptierte 5-Jahres-Gesamtüberleben ist bei multimodalem Vorgehen mit chirurgischer Zytoreduktion und Chemotherapie 93 % im Stadium I, 70 % im Stadium II, 37 % im Stadium III und 25 % im Stadium IV (Holschneider und Berek, 2000).

Hier ist das Ausmaß der Zytoreduktion bedeutend. So haben, im Vergleich zu Patientinnen mit suboptimaler chirurgischer Zytoreduktion, Patientinnen mit optimaler Zytoreduktion ein höheres 5-Jahres-Gesamtüberleben (47 % vs. 35 %) (Wang et al., 2000; Zang et al., 2000; Tanner et al., 2011).

Auch das Alter spielt eine wichtige Rolle. Patientinnen, die bei der Erstdiagnose jünger sind als 54 Jahre, haben eine 5-Jahres-Überlebensrate von 58 %, wobei diese bei Patientinnen über 75 Jahren nur noch 20 % beträgt (Chen et al., 2013; Oberaigner et al., 2012). Weiterhin ist bekannt, dass Patientinnen mit einer BRCA 1/2 Mutation eine günstigere Prognose haben als Patientinnen ohne diese Mutation (Tan et al., 2008).

So beträgt die 5-Jahres-Überlebenschance bei Patientinnen mit BRCA 1 Mutation 44 %, mit BRCA 2 Mutation 52 %, gegenüber Patientinnen ohne Mutation mit nur 36 % (Bolton et al., 2012; Vencken et al., 2011).

I.2 Ovarialkarzinom-Rezidiv

Bei der Mehrzahl aller Patientinnen mit Ovarialkarzinom kommt es meist innerhalb der ersten 24 Monate nach Abschluss der Primärtherapie zu einem Rückfall der Erkrankung (Cannistra, 2004). Ein Rezidiv gilt als nicht heilbar.

Im weiteren Verlauf führen die sich entwickelnden Chemotherapie-Resistenzen zu immer kürzeren therapie-freien Intervallen. Die peritoneale Erkrankung führt dann zu intestinalen Obstruktionen mit zunehmender Tumor-Kachexie, welche dann meistens ursächlich für die Mortalität der Patientinnen ist (Witkamp et al., 2001). Einer der wichtigsten Prognosefaktoren für Patientinnen mit Ovarialkarzinom-Rezidiv ist das therapiefreie Intervall zwischen letztem Zyklus der platinhaltigen Chemotherapie und der Diagnose des Rezidivs.

Patientinnen, die ein progressions-freies Intervall von über 6 Monaten zwischen dem Abschluss der platinhaltigen Chemotherapie und der Diagnose des Rezidivs

überschreiten, gelten als platin-sensibel und haben einen prognostisch günstigeren Verlauf, als Patientinnen, die innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie einen Rückfall erleiden (Hall und Rustin, 2011).

Eine erneute platinhaltige Chemotherapie spielt eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patientinnen mit platinsensiblen Ovarialkarzinom-Rezidiv. Die Ansprechraten erreichen 77 % mit einem medianen Überleben von bis zu 48 Monaten (Chi, 2006; Helm, 2009). Zusätzlich zur Chemotherapie kann die erneute zytoreduktive Operation zu einer Prognoseverbesserung führen (Eisenkop et al., 2006; Jänicke, 1992).

Patientinnen mit einem Rezidiv, welches innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie diagnostiziert wird, gelten als platinresistent, was prognostisch deutlich ungünstiger ist. Ein platinresistentes Rezidiv ist als ein therapiefreies Intervall von bis zu 6 Monaten nach Abschluss der Primärtherapie definiert. Die Ansprechraten liegen hier bei bis zu 28 % und das Gesamtüberleben beträgt etwa 12 Monate (Helm, 2009). Dieses Rezidiv wird in der Regel systemisch behandelt (mit einer nicht platinhaltigen Monotherapie) (Alberts, 1999). Die Rezidiv-Operation hat hier keinen positiven Einfluss auf die Prognose (Blackledge, 1989; Sehouli et al., 2008). Das Ziel ist hier die Verbesserung der Lebensqualität.

Im Gegensatz zum Frührezidiv kann beim platinsensiblen Rezidiv eine sekundäre zytoreduktive Operation erwogen werden (Pan et al., 2003). Retrospektive Studien konnten zeigen, dass die Rezidiv-Operation mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist, wenn makroskopisch tumorfrei operiert werden konnte (Chi et al., 2009). Hier können Aszites und diffuse Peritonealkarzinose einen negativen Einfluss nehmen. Somit ist die präoperative Einschätzung der Operabilität ein wichtiger Faktor zur Therapieplanung (Barlin et al., 2012, Bolton et al., 2012).

I.3 Stellenwert der lokalen intraperitonealen Chemotherapie

Das Ovarialkarzinom ist in seinem Krankheitsverlauf in der Mehrzahl der Fälle auf das Peritoneum begrenzt (Cannistra, 2004). Um die Therapie der Peritonealkarzinose zu optimieren, hat man die Wirksamkeit einer lokalen intraperitonealen Chemotherapie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom untersucht (Alberts et al., 1996; Burges und Schmalfeldt, 2011; Canda et al., 2013).

Dedrick et al. entwickelte so 1985 ein theoretisches Modell der lokalen intraperitonealen Therapie (der Tumor sollte nicht zu groß sein, es sollte ein angemessenes Volumen infundiert werden, damit möglichst die ganze Peritonealfläche erreicht wird) und beschrieb folgende pharmakokinetische Eigenschaften: die Tumorzellen können im Vergleich zur intravenösen Applikation intraperitoneal höheren Konzentrationen ausgesetzt werden, eine längere Halbwertszeit der Zytostatika in der Peritonealhöhle ist gegeben, was zu einer höheren lokalen Konzentration an der Peritonealoberfläche führt; eine verlängerte Resorption in den systemischen Blutkreislauf führt zu effizienten Konzentrationen und so zu einer guten Tumorzell-Exposition.

Weiterhin konnte die Rezidivgefahr bei der intraperitonealen Chemotherapie um 20 % verringert werden und das Sterberisiko um 20-25 % gesenkt werden (Armstrong et al., 2006).

Weitere Studien konnten bestätigen, dass die erreichte Platin-Konzentration nach intraperitonealer Applikation höher war als nach intravenöser Behandlung (Ceelen et al., 2012; Chen et al., 2008; Chen et al., 2013). Die Eindringtiefe von Cisplatin lag zwischen 1 und 2 mm. Dies zeigt, dass der effektive Vorteil der intraperitonealen Chemotherapie auf die Peripherie des Tumors beschränkt ist und so bei kleinen Tumoren bessere Ergebnisse zeigen kann (Ceelen et al., 2012).

Zusätzlich wäre eine systemische Verabreichung der Chemotherapie mit gleicher Konzentration durch die hohe systemische Toxizität begrenzt (Chi et al., 2009; Cho et al., 1999; Cotte et al., 2011).

Zahlreiche Studien folgten, die das verlängerte Gesamtüberleben der Patientinnen mit Ovarialkarzinom bis zu 65 Monaten belegten (Canda et al., 2013; Crum, 2009, 2007a).

Hierunter zählen drei randomisierte Phase 3 Studien. So startete **Alberts et al.** 1996 eine Studie bei noch untherapiertem Stadium FIGO IIIC Ovarialkarzinom, um intraperitoneales Cisplatin mit intravenös verabreichtem Cisplatin zu vergleichen. Man erreichte eine Überlebensverbesserung von 49 Monaten intraperitoneal (ip.) vs. 41 Monaten intravenös (iv.) (Alberts et al., 1996).

2001 startete **Markman et al.** eine randomisierte Studie bei kleinen Ovarialkarzinom-Tumoren um eine iv. / iv. Therapie mit einer iv. / ip. Therapie zu vergleichen. Eine Überlebensverbesserung von 63 Monaten für die ip. Therapie im Vergleich zu 52 Monaten bei der iv. Therapie konnte gezeigt werden (Markman et al., 2001).

Die letzte Studie von **Armstrong et al.** 2006 wurde bei Ovarialkarzinom-Tumoren mit postoperativem Tumorrest von 1 cm oder weniger durchgeführt. Auch hier wurde eine iv. / iv. Therapie mit einer iv. / ip. Therapie verglichen und eine Überlebensverbesserung von 65 im Vergleich zu 49 Monaten zugunsten der ip. Therapie erreicht (Armstrong et al., 2006).

	<u>iv. Gruppe</u>		<u>ip. Gruppe</u>
<u>Alberts et al. 1996</u>	iv. cyclophosphamide	vs.	iv. oder ip. cisplatin (cis)
Gesamtüberlebensdauer	41 Monate	vs.	49 Monate
<u>Markman et al. 2001</u>	iv. paclitaxel (pac) + iv. cis.	vs.	iv. carbo. dann iv. pac. + ip. cis.
Gesamtüberlebensdauer	52 Monate	vs.	63 Monate
<u>Armstrong et al. 2006</u>	iv. pac. + iv. cis.	vs.	iv. / ip. pac. + ip. cis.
Gesamtüberlebensdauer	49,7 Monate	vs.	65,6 Monate

Tabelle 1 Vergleich von iv. / ip. Therapien 1996 - 2006

Die Hauptnebenwirkungen der intraperitonealen Chemotherapie waren Müdigkeit, Katheter-assoziierte Probleme wie z.B. Infektionen oder abdominelle Schmerzen, hämatologische- (wie die Neutropenie und Thrombozytopenie), gastrointestinale-, metabolische- und neurologisch-toxische Wirkungen (Chen et al., 2013; Chi et al., 2009; Crum, 2007b).

Die Nebenwirkungen der postoperativen sequentiellen ip. / iv. Chemotherapie waren signifikant häufiger als bei Patientinnen, die ausschließlich mit iv. Therapie behandelt wurden. Dies hat dazu geführt, dass nur etwa 50 % aller Patientinnen die geplanten 6 Zyklen der Therapie toleriert haben. Bei den meisten Patientinnen wurde aufgrund der Toxizität die ip. Therapie abgebrochen und die Patientinnen wurden im weiteren Verlauf mit iv. Chemotherapie behandelt. Trotz der Tatsache, dass nur 50 % aller Patientinnen 6 Zyklen der ip. Chemotherapie komplettiert haben, war das Überleben bei den Patientinnen signifikant länger als bei Patientinnen, die ausschließlich mit iv. Chemotherapie behandelt wurden.

Das National Cancer Institute hat daraufhin im Jahre 2006 die postoperative normotherme intraperitoneale Chemotherapie (bei einem Tumorrest kleiner als 1 cm) in den USA zum neuen Standard bei Patientinnen mit primär fortgeschrittenem Ovarialkarzinom im FIGO Stadium III erklärt. In Deutschland hat aufgrund der oben genannten Toxizitäten, trotz verbesserter Überlebensdaten, die Organkommission „Ovarialkarzinom“ der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) diese Entscheidung abgelehnt. Hier gilt weiterhin die intravenöse Chemotherapie als Standard.

I.3.1 Hypertherme Intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC)

Eine alternative lokale Therapieform stellt die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie dar. Seit ihrer Erstbeschreibung im Jahr 1980 durch Spratt (Dedrick et al., 1978; Dedrick, 1985; Spratt et al., 1980), werden die zytoreduktive Chirurgie und die hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion in der Therapie von primären und sekundären peritonealen Neoplasmen eingesetzt, wie z.B. das peritoneale Mesotheliom (Eisenkop et al., 2006), das Pseudomyxomaperitonei sowie Peritonealkarzinose beim Kolorektal- und Magenkarzinom (Bachleitner-Hofmann, 2012; Eltabbakh und Goodrich, 2006). Der Unterschied zur oben genannten postoperativen ip. Chemotherapie liegt zum einen im Zeitpunkt der Behandlung (im Operationssaal, unmittelbar nach erfolgter zytoreduktiver Chirurgie), in der Dauer (einmalige Behandlung unter Narkose im

Vergleich zur sequentiellen ip. Chemotherapie nach der Operation) und in der Erwärmung (Hyperthermie) des Chemotherapeutikums.

Die Therapie beinhaltet die chirurgische Entfernung makroskopisch tumorbefallener Areale des Peritoneums mittels Peritonektomie und multiviszeraler Resektion, gefolgt von Perfusion des Peritonealraums mit hyperthermer Chemotherapielösung, um verbliebene mikroskopische Tumorareale zu behandeln und um lokale Wirkstoffkonzentrationen bei gleichzeitiger Minimierung der systemischen Wirkungen zu maximieren (Armstrong et al., 2006; Bolton et al., 2012).

Die Hyperthermie (40-45°C) hat einen zytotoxischen Effekt, indem es die DNA-Reparatur beeinträchtigt, zu Proteindenaturation und Induktion der Apoptose führt (Van der Speeten et al., 2009; Van der Speeten et al., 2012). Die Überhitzung der Tumorzellen führt zu Sauerstoffmangel. Dies erzeugt eine Übersäuerung in den erhitzten Zellen und einen Nährstoffmangel im Tumor. Der Stoffwechsel der Zelle wird zerstört, was zum Zelltod (Apoptose) der Tumorzelle führt. Tumorzellen sind für das Immunsystem unsichtbar, aber sie können sich unter dem Einfluss von Hitze verändern. Dann bilden sie "Hitzeschockproteine", bestimmte Proteine, die auf der Oberfläche degenerierter Zellen erscheinen. Das körpereigene Immunsystem erkennt diese Proteine als fremde Zellen und zerstört sie (Wolf, 2015). Zweitens kann die Hyperthermie den zytotoxischen Effekt von zahlreichen Chemotherapeutika erhöhen (Erdlenbruch et al., 2001; Fagotti et al., 2012). In Kombination mit Hyperthermie zeigen einige Chemotherapeutika einen additiven Effekt und so lässt sich eine Wirkungsverstärkung erwarten. Die bessere Durchblutung erleichtert die Aufnahme der Zytostatika durch die Zellmembranen. Die erhöhte Temperatur fungiert dabei als Aktivator für die medikamentöse Therapie, da die chemischen Reaktionen durch die Wärme beschleunigt werden.

In Zusammenhang mit Cisplatin kann ein DNA-Crosslinking hervorgerufen werden, was als Hauptursache für die zytotoxische Wirkung von Cisplatin angesehen wird, da es die strukturelle Veränderung der DNA zur Folge hat.

Außerdem wird durch die veränderte Erkennungsstruktur die Replikation und Transkription gehemmt, was letztendlich zur Apoptose führt.

Die zytoreduktive Chirurgie in Kombination mit einer HIPEC bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wird in aktuellen Therapierichtlinien nicht empfohlen, sondern stattdessen die systemische Chemotherapie als Goldstandard bevorzugt. Viele der veröffentlichten Studien zum Stellenwert der HIPEC beim Ovarialkarzinom haben Schwächen, sind meist retrospektiv und untersuchen ein sehr heterogenes Patientenkollektiv (primär Situation, Rezidiv). Ebenso variiert die Art der Chemotherapeutika und Dosierungen und adäquate Phase I und II Studien fehlen. Es gibt zahlreiche retrospektive Studien, aber es mangelt an prospektiven Studien zur HIPEC beim Ovarialkarzinom (Chi et al., 2009).

Obwohl der theoretische Ansatz sinnvoll ist, bedarf es prospektiver Studien, um die Rolle der HIPEC bei Ovarialkarzinom besser definieren zu können und so zur Therapie sowie einer Verbesserung des Überlebens von Patienten mit peritonealen Neoplasmen beizutragen (Crum, 2009; Howell et al., 1982; Jones et al., 1981).

I.3.2 Cisplatin

Cisplatin (Cis-Diammine-Dichloro-Platinum (II), CDDP) ist ein etabliertes Zytostatikum, das zur Chemotherapie bei malignen soliden Tumorerkrankungen eingesetzt wird, wie z. B. bei Kopf- / Halstumoren, Lungenkrebs, Hoden-, Ovarien- und Brustkrebs (Kloft et al., 1999).

Die Einführung von Cisplatin in die Therapie des Ovarialkarzinoms stellte einen wesentlichen Fortschritt dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate konnte signifikant erhöht werden. Nach Testung von einigen chemotherapeutischen Mitteln, die man intraperitoneal einsetzen könnte, stellt Cisplatin ebenfalls eine exzellente Wahl dar. Es hat eine hohe peritoneale Clearance und zeigt additive Wirkungen mit der Hyperthermie, sodass es für die HIPEC gut geeignet ist (Le Tourneau et al., 2009; Leinwand et al., 2013; Liu et al., 2012; Los et al., 1990).

Cisplatin ist ein relativ unreaktives Molekül. In wässriger Lösung bilden sich jedoch durch Austausch der Chloridliganden gegen Wasser sogenannte Aquakomplexe. Diese

Aquakomplexe werden als reaktives Cisplatin bezeichnet und sind für die antitumorale Wirkung, aber auch für unerwünschte Wirkungen verantwortlich.

Bevorzugte Reaktionspartner sind Nukleinsäuren, Aminosäuren und Proteine. So bildet Cisplatin mit oben genannten Reaktionspartnern Addukte, hauptsächlich Platin-DNA-Addukte. Hier binden die von Cisplatin gebildeten Aquakomplexe bevorzugt an das Guanin oder Adenin aufgrund der hohen Nukleophilie des Imidazolrings an. Diese sind in der Lage, zwei Nukleotide auf einem oder zwei DNA-Strängen miteinander zu vernetzen. Am häufigsten werden Addukte zwischen zwei auf einem Strang benachbarten Guanin-Basen gebildet. Zu einem geringeren Teil treten Addukte zwischen benachbartem Guanin und Adenin sowie zwischen zwei durch eine oder mehrere Basen getrennten Guaninen auf. Liegen die Addukte auf einem Strang, spricht man von „intrastrand crosslinks“. Werden zwei Guanin-Basen auf komplementären Strängen verknüpft, spricht man von „interstrand crosslinks“. Zudem findet man Quervernetzungen zwischen DNA und Proteinen. Die räumliche Struktur der DNA verändert sich. Durch die Konformationsänderung der DNA und ihrer Destabilisierung verhindert dieses Crosslinking, dass sich DNA-Polymerasen in gewohnter Weise an die DNA anlagern können und hemmen die weitere DNA-Synthese und Replikation proliferativer Zellen. Weiterhin besteht eine unzureichende Reparatur durch eine bestimmte Gruppe zellulärer Proteine, die an die Addukte binden, da diese zufällig in der Struktur ihrem natürlichen Bindungspartner ähneln. Die Reparatur wird verhindert, da die Reparatur-Faktoren den Schaden nicht mehr erkennen. Dies führt schließlich zur Apoptose. Weiterhin kann Cisplatin noch Punktmutationen auslösen.

Als Nebenwirkung tritt an erster Stelle die Nephrotoxizität auf, die dosislimitierend ist. Hier kann mit einer Hydratationstherapie entgegen gewirkt werden, jedoch bleibt oft das Risiko einer Nierenschädigung bestehen. Eine weitere unerwünschte Wirkung ist die oft irreversible Ototoxizität, die zu Tinnitus und Hörverlust führen kann. Weiterhin verursacht Cisplatin, nach Gabe von hohen Dosen oder über einen längeren Zeitraum verabreicht, eine periphere Neuropathie. Weitere Nebenwirkungen sind Erbrechen, Übelkeit, Myelosuppression und gastrointestinale Toxizität (Markman, 1996).

Cisplatin wird zu 90 % an Serumproteine (Albumin) gebunden und zeigt hohe Konzentrationen in Leber, Gonaden, Milz, Prostata, Harnblase, Pankreas, Muskulatur,

Nebennieren und Nieren. Es wird glomerulär filtriert und wird durch tubuläre Sekretion eliminiert.

Eine akute reversible Nierenschädigung kommt in 20-30 % der Fälle vor. Wenige Tage nach der Cisplatin-Infusion zeigt sich eine renale Insuffizienz durch die Steigerung der Serum-Kreatinins. Im Urin sind die Protein- und Glukosewerte erhöht. Die renale Funktion erholt sich in der Regel nach 2 - 4 Wochen (Kloft et al., 1999).

Zahlreiche Methoden werden erforscht, um die Cisplatin-Nebenwirkungen herabzusetzen. Durch den Einsatz von Thiosulfaten z.B. kann die Dosis von Cisplatin gesteigert werden, ohne die renale Funktion zu beeinträchtigen (Chi et al., 2009; Leinwand et al., 2013).

Weiterhin wird Epinephrin geprüft, um die Absorption von Cisplatin aus der Peritonealhöhle in den systemischen Kreislauf zu mindern (Markman, 1998; Markman et al., 2001).

I.4 Rationale der Studie

Aufgrund von mangelnden Phase I und II Studien zur HIPEC bei Ovarialkarzinom und aufgrund von nachgewiesener Sicherheit und Effektivität der normothermen-postoperativen ip. Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom wurde diese Phase I Studie entwickelt. Diese Phase-I Studie untersucht ein homogenes Kollektiv von Patientinnen, mit platinsensiblem Ovarialkarzinomrezidiv. Diese erhalten unmittelbar nach erfolgter chirurgischer Zytoreduktion eine intraoperative, intraperitoneale, hypertherme Chemoperfusion mit Cisplatin. Die Perfusionsdauer beträgt 90 Minuten.

Hierbei soll als primäres Studienendziel die maximal tolerierbare Dosis von Cisplatin definiert werden. Sekundäre Studienziele sind die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Cisplatin während der HIPEC.

In einer anschließenden Beobachtungsphase soll zusätzlich ermittelt werden, ob die postoperative Standardtherapie mit 6 intravenösen Zyklen einer Platin-haltigen Kombinationschemotherapie negativ beeinträchtigt wird.

Die klinische Studie wurde gemäß der *ICH guideline for good clinical practice* ICH-GCP, den relevanten nationalen Anforderungen, der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

Ziel der Doktorarbeit:

Das primäre Ziel dieser Doktorarbeit ist die Erfassung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Cisplatin während und nach der HIPEC.

II. Methodik

II.1 Studiendesign

Es handelt sich hierbei um eine klassische onkologische Dosis-eskalierende Phase I Studie.

Wir haben ein klassisches 3+3 Design verwendet. So sollen zwischen 2 und 18 Patientinnen eingeschlossen werden. Für jede Dosisstufe hat man Kohorten von jeweils 3 Patientinnen.

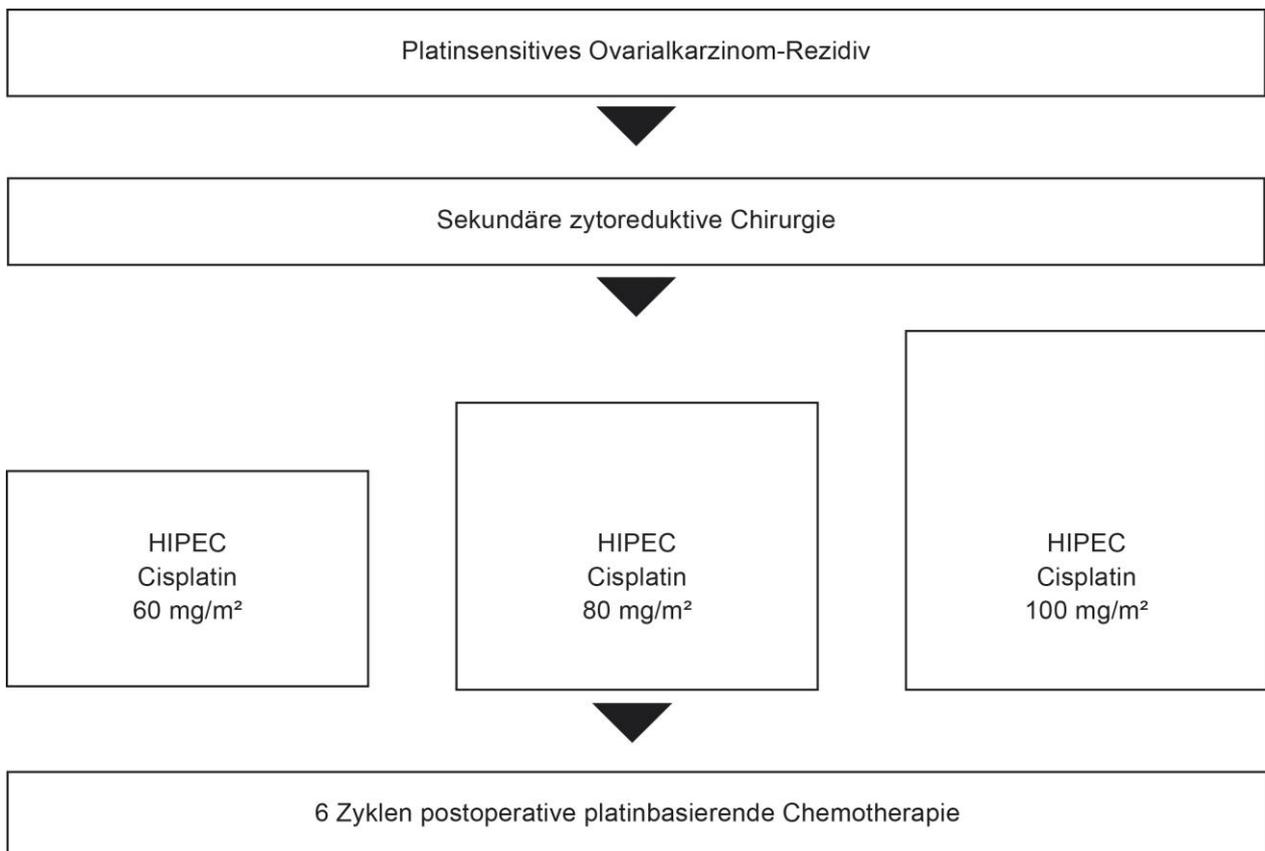


Abbildung 1 Studiendesign

Die erste Kohorte beginnt mit einer Startdosis von 60 mg/m² KO (Körperoberfläche). Die nächsten Kohorten werden mit einer höheren Dosis behandelt, die im Voraus festgelegt wurde. Hier handelt es sich um eine Steigerung von jeweils 20 mg/m² bis maximal

100 mg/m². Wenn pro Kohorte keine der drei Patientinnen eine Dosis-limitierende Toxizität erfährt, werden drei neue Patientinnen gewählt und mit der nächst höheren Dosis behandelt.

Wenn jedoch eine Patientin eine Toxizität aufweist, dann werden drei neue Patientinnen gewählt und nochmals mit der gleichen Dosis behandelt.

Die empfohlene Dosis für die Phase II ist als Dosis-Level unter dem toxischen Dosis-Level definiert.

Es werden nur Patientinnen mit platinsensitivem rezidivierendem Ovarialkarzinom in der Studie behandelt. Nach sekundärer chirurgischer Zytoreduktion wird eine Dosis von Cisplatin in mindestens drei Liter physiologischer Kochsalzlösung mit der geschlossenen Abdomen-Technik für 90 Minuten bei 42 Grad Celsius perfundiert. Nach Beendigung der Perfusion wird das Perfusat entfernt, der Bauch eröffnet und der Bauch und das Becken werden mit drei Liter Kochsalzlösung gespült, um restliches Chemotherapeutikum zu entfernen. Die Cisplatin-Infusion wird bei inakzeptabler Toxizität abgesetzt. Nach postoperativer Erholung erhalten die Patientinnen 6 Zyklen einer intravenösen Chemotherapie auf Platin-Basis.

Der primäre Endpunkt als Hauptziel einer Phase I Studie ist es, die Bestimmung der maximal tolerierbaren Dosis von Cisplatin (60 mg/m², Steigerung um 20 mg/m² bei jeder Eskalationsstufe bis maximal 100 mg/m²), gemessen an der Dosis-limitierenden Toxizität (DLT) und eine empfohlene Dosis für die Phase II Studie zu ermitteln. Diese Dosis-limitierende Toxizität ist als Toxizität \geq Grad 3 nach den *common toxicity criteria of adverse events* (CTCAE) Kriterien definiert. Die CTCAE-Kriterien stellen allgemeine Terminologie-Kriterien von unerwünschten Ereignissen dar. Eine Dosis-limitierende Toxizität DLT ist ein Ereignis, welches innerhalb von 21 Tagen nach der Operation eintritt. Hierunter zählen: eine Neutropenie $< 1,0 \times 10^9$ Zellen /l oder CTCAE Grad 4, eine Grad 4 Thrombozytopenie und jede nicht hämatologische Toxizität, die den Grad 2 von CTCAE überschreitet.

II.2 HIPEC und zytoreduktive Chirurgie

Patientinnen, die alle Einschlusskriterien für die Studie erfüllen und auf mögliche operative Risiken wie z.B. ein Enterostoma, Blutungen, Infektionen, Post-Splenektomie-Vakzinierung, Transfusionen und intensivmedizinische Betreuung hingewiesen wurden, werden 2 Tage vor der Operation stationär aufgenommen.

Jede Patientin wird anästhesiologisch evaluiert, und es wird ein Intensiv-Bett eingeplant. Unter Vollnarkose und Antibiotika-Prophylaxe erfolgt die zytoreduktive Chirurgie. Die Patientin wird in Steinschnittlage positioniert und ein Blasendauerverweilkatheter wird unter sterilen Bedingungen eingesetzt. Eine Magensonde wird platziert. Das operative Gebiet wird steril abgedeckt. Die Operation erfolgt durch eine Längslaparatomie. Neben dem Befall der Organe im kleinen Becken und der Lymphknoten kann das Ovarialkarzinomrezidiv auch Tumor-Manifestationen im Mittel- und Oberbauch präsentieren. Es reicht von wenigen lokalisierten peritonealen Läsionen bis hin zu diffuser peritonealer Karzinose. Daher erfolgt nach Eröffnung des Peritoneums zuerst eine genaue Beschreibung und Dokumentation des peritonealen Befalls nach dem *peritoneal cancer index (PCI)*. Der PCI berechnet einen numerischen Score (0-39) durch folgende Parameter wie: Tumorgröße (TG 0: kein makroskopischer Tumor, TG 1: < 0,5 cm, TG 2: 0,5 – 5 cm, TG 3: > 5 cm) und Tumorlokalisation (Regionen 0-12). Man will eine maximale Tumor-Reduktion erreichen. Hierzu führt man eine Resektion der Tumorkläsionen im Bereich vom parietalen/viszeralen Peritoneum, vom Becken und der pelvinen/paraaortalen Lymphknoten durch, aber auch im Bereich der Leber, Gallenblase, des Ligamentum hepato-duodenale und hepato-gastricum, des Zwerchfells, der Milz, des Pankreas, Truncus Coeliacus und der Leberpforte. Häufig ist es zusätzlich notwendig, Dünn- oder Dickdarmresektionen vorzunehmen um makroskopische Tumorfreiheit zu erlangen. Diese können vor oder nach der hyperthermen Therapie erfolgen.

Dann wird das Ausmaß der Resektion sowie der postoperativ erreichte Tumorrest dokumentiert.

Hierzu bedient man sich des *completeness of cytoreduction scores (CC)*:

CC 0: makroskopische Tumorfreiheit, CC 1: Tumorrest < 2,5 mm Durchmesser, CC 2: 2,5 mm - 2,5cm Durchmesser, CC 3: > 2,5 cm Durchmesser.

Für das Ovarialkarzinom wird zusätzlich der postoperative Tumorrest klassifiziert als makroskopisch tumorfrei, maximaler makroskopischer Tumor Rest < 1cm im größten Durchmesser, oder maximaler makroskopischer Tumorrest > 1 cm im größten Durchmesser.

Durch die Applikation von Cisplatin muss während der Operation eine ausreichende Hydratation erfolgen (Zieldiurese von 80-100 ml/h) mittels *pulse contour cardiac output (PICCO)* - zum Monitoring von Hämodynamik- und Kreislaufdaten - und *transösophageale Echokardiographie (TEE)* - zur Messung des Herzminutenvolumens - gesteuert.

Eine prophylaktische Antiemese wird mit 12 mg Dexamethason iv., 8 mg Ondansetron iv. und 115 mg Phosaprepitant iv. durchgeführt.

Die hypertherme intraperitoneale Chemoperfusion wird ungefähr 30 Minuten vor Beendigung der chirurgischen Zytoreduktion vorbereitet. Zwei **einführende** Drainagen werden im Oberbauch positioniert: eine Drainage, mit einer Temperatursonde verbunden, wird über dem rechten Leberlappen positioniert, die andere im linken oberen Quadranten. Zwei **ausführende** Drainagen werden pelvin positioniert, wobei auch hier eine Temperatursonde angeschlossen wird. Dann wird die Bauchdecke fortlaufend mit PDS verschlossen. Die Hautränder sollen nicht invertiert werden und die Drainagen sollen komplett von Haut umschlossen sein.

Über die **einführenden** Drainagen wird dann die peritoneale Höhle mit vorgewärmter Kochsalzlösung (in der Regel 3 Liter, um eine Perfusionsrate von 1500 ml/h zu erreichen) aufgefüllt. So werden Lufteinschlüsse aus dem Bauchraum entfernt und dieser kann sich auf ca. 40 - 42 °C erhitzen. Der Zytostatikabeutel wird kontaminationsfrei in das System eingeführt.

Die Cisplatin-Dosis wird in 3 Liter Kochsalzlösung im sogenannten „ThermoChem HT System“ erwärmt. Dann wird es über das Drainagesystem intraperitoneal perfundiert. Während der 90 minütigen Perfusion wird die Patientin durch Änderung der Neigung

vom OP-Tisch so umgelagert, dass eine gleichmäßige Verteilung der Perfusionsflüssigkeit erreicht wird.

Nach 90 Minuten wird die Zytostatikalösung in einem 5 Liter Entsorgungsbeutel aufgenommen der auch an das Schlauchsystem angeschlossen wurde. Dann wird die Wunde eröffnet und die peritoneale Höhle wird mit 2 Liter Kochsalzlösung gespült. Diese 2 Liter werden ebenfalls in dem 5 Liter Entsorgungsbeutel gesammelt. Alle Verbrauchsmaterialien, die mit Zytostatika in Berührung kamen, kommen in den dafür vorgesehenen Abfallbehälter.

Nachdem das Abdomen nochmals inspiziert wurde, werden die Faszie und die Haut nach institutionellem Standard verschlossen. Die Drainagen werden mit Ablaufdrainagebeuteln versehen. So wird auch der Rest der Spüllösung, die noch Mengen an Zytostatikalösung enthalten kann, aufgefangen.

II.3 Postoperative Verläufe

Toxizitäten, die hier im Rahmen der HIPEC auftreten können, stehen in Verbindung mit der angewandten Hyperthermie, der Operationsdauer und Cisplatin-assoziierten Nebenwirkungen. Sie zählen auch zu den sekundären Endpunkten der Studie anhand der CTCAE-Kriterien (insbesondere Hämotoxizität, Emesis und Neurotoxizität).

Die CTCAE-Kriterien sind die allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*adverse events* - AE). Grad 1 ist ein mildes, Grad 2 ein moderates, Grad 3 ein schwerwiegendes, Grad 4 ein lebensbedrohliches Ereignis und Grad 5 ist ein mit dem Tod zusammenhängendes Ereignis.

Ein unerwünschtes Ereignis AE (Erkrankung, Krankheitszeichen oder Symptome) ist jedes nachteilige medizinische Vorkommnis, das nicht notwendigerweise in ursächlichem Zusammenhang mit der Behandlung stehen muss. Eine Toxizität ist ein AE mit einem kausalen Zusammenhang zur Behandlung.

Als Dosis-limitierende Toxizität gelten die Ereignisse, die innerhalb von 21 Tagen nach der Operation eintreten und als primären Endpunkt angesehen werden und so zur maximalen tolerierbaren Dosis führen würden. Hierzu zählen:

- eine Neutropenie $< 1,0 \times 10^9$ Zellen /l oder eine CTCAE Neutropenie über 7 Tage ohne Fieber
- Grad 4 Thrombozytopenie oder eine Blutung mit Grad 3 Thrombozytopenie
- jegliche nicht hämatologische Toxizität, die den Grad 2 überschreitet

außer:

- postoperative Fatigue, von Patient zu Patient individuell sehr unterschiedlich, gilt nicht als Dosis-limitierend
- postoperativer Schmerz, von Patient zu Patient individuell sehr unterschiedlich, gilt nicht als Dosis-limitierend, **außer** ein Grad 3 und mehr, bestehend seit mehr als 10 Tagen und in keiner Verbindung zur Operation

- postoperative thrombo-embolische Ereignisse sind bekannte Komplikationen einer Operation
- postoperative Infektionen, interventionspflichtige Pleuraergüsse, Wundheilungsstörungen
- gastrointestinale Toxizität Grad 3-4, außer wenn sie 14 Tage überschreitet

II.4 Studienablaufschemata

II.4.1 Durchführung der Pharmakokinetik im Vollblut

Blutprobenentnahme und Aufarbeitung der Blutproben

Das Vollblut der Patientin wird zu folgenden Zeitpunkten über einen separaten Zugang entnommen:

0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 Min., 3, 6, 12, 18, 24, 48, 72 Std. nach Beginn der Chemoperfusion, wobei der 0 Min.-Wert unmittelbar vor Applikation des Chemotherapeutikums entnommen wird. Vor der eigentlichen Probenentnahme werden 1-2 ml Blut aufgezogen und verworfen. Anschließend werden 5 ml Blut mit Hilfe von EDTA-Monovetten entnommen und sofort auf Eis gestellt. Die genaue Uhrzeit der Entnahme jeder einzelnen Probe wird dokumentiert.

Bei den Probenentnahmen zwischen 15 und 60 Min. sind Abweichungen von bis zu 5 Min. zulässig. Der Zeitpunkt der jeweils nächsten Probenentnahme darf dabei aber nicht verschoben werden. Bei den Probenentnahmen zwischen 75 und 90 Min. sind Abweichungen von bis zu 10 Min. zulässig. Bei den Probenentnahmen zwischen 3 und 24 Std. sind Abweichungen von bis zu 30 Min. zulässig.

Die Blutproben werden sofort für 10 Min. bei 2000 x g und 4°C in der Zentrifuge zur Gewinnung des Plasmas abzentrifugiert. Nach der Zentrifugation ist die Probe auf Eis zu stellen. Das Plasma wird möglichst sofort abgenommen und in ein vorbereitetes Probengefäß überführt. Ein Aliquot von ca. 500 µl ist in das Plasma-Probengefäß (gelber Deckel) zu überführen und möglichst sofort bei -20°C einzufrieren. Die verbleibenden ca. 1,5 ml Plasma werden auf eine entsprechend beschriftete Centrisart-Säule gegeben und für 30 Min. bei mindestens 2500 x g (bis zu 3000 x g) und 4°C in einer weiteren Zentrifuge zentrifugiert. Die Zentrifugation kann zwischendrin unterbrochen werden. Wichtig ist hierbei die Einhaltung der Gesamtzentrifugationszeit von mind. 30 Min.. Nach der Zentrifugation wird der Durchlauf der Säule in ein

vorbereitetes, entsprechend beschriftetes Probengefäß (farbloser Deckel) überführt und sofort bei -20°C eingefroren.

Die genauen Uhrzeiten der jeweiligen Zentrifugationsschritte und der Zeitpunkt des Einfrierens sind für jede einzelne Probe zu dokumentieren. Das für die Aufarbeitung der Blutproben zulässige Zeitfenster beträgt 30 Min. vom Zeitpunkt der Probenentnahme bis zum Beginn der Zentrifugation der Centrisart-Röhrchen.

Ort	Einzelne Schritte der Durchführung
OP	<ul style="list-style-type: none"> • Entnahme von 5 ml Vollblut aus separatem Zugang • Zeitpunkte: 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 Min., 3, 6, 12, 18, 24, 48, 72 Std. • Dokumentation der Entnahme und Überführung auf Eis
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrifugation der Probe: 10 Min., 2000 x g, 4°C • Dokumentation der Zentrifugation
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Abpipettieren des Plasmas (Ausbeute ca. 2,5 ml) in neues Probenröhrchen
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Umpipettieren von 2 x 0,3 ml Plasma in jeweils ein neues Probengefäß (gelber Deckel)
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Plasma-Aliquote bei -20°C einfrieren • Dokumentation des Einfrierens
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Umpipettieren des restlichen Plasmas (mindestens 1,5 ml) auf Centrisart-Säule
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrifugation der Probe: 30 Min., 2500 x g bis zu 3000 x g, 4°C • Dokumentation der Zentrifugation
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Umpipettieren von mindestens 3 x 150 µl Ultrafiltrat in neue Probengefäße (farbloser Deckel), einfrieren bei -20°C und Dokumentation des Einfrierens

Tabelle 2 Pharmakokinetik-Vollblut

II.4.2 Durchführung der Pharmakokinetik im Perfusat

Perfusatprobenentnahme und Aufarbeitung der Perfusatsproben

Das Perfusat der Patientin wird zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 Min. nach Beginn der Chemoperfusion und eine Probe nach dem letzten Spülgang mit Kochsalzlösung. Der 0 Min.-Wert wird unmittelbar vor Applikation des Chemotherapeutikums entnommen. Vor der Entnahme der 5 Min.-Probe werden 10 ml Perfusat mit einer Einwegspritze entnommen und Spritze und Inhalt verworfen. Das Perfusat wird aus einem gesonderten Ventil am Perfusator entnommen. Es werden für jede Probe 5 ml Perfusat mit Hilfe einer Einwegspritze entnommen und sofort in ein vorbereitetes Probengefäß (15 ml-Probengefäß) überführt werden und anschließend auf Eis gestellt.

Die genaue Uhrzeit der Entnahme jeder einzelnen Probe ist zu dokumentieren. Bei den Probenentnahmen zwischen 5 und 15 Min. sind Abweichungen von bis zu 2 Min. zulässig. Bei den Probenentnahmen zwischen 15 und 60 Min. sind Abweichungen von bis zu 5 Min. zulässig.

Der Zeitpunkt der jeweils nächsten Probenentnahme darf dabei aber nicht verschoben werden. Bei den Probenentnahmen zwischen 75 und 90 Min. sind Abweichungen von bis zu 10 Min. zulässig.

Die Perfusatsprobe wird zur Aufarbeitung sofort für 10 Min. bei 2000 x g und 4°C in der Zentrifuge abzentrifugiert. Das Zentrifugat wird möglichst sofort abgenommen und in ein vorbereitetes Probengefäß (blauer Deckel) überführt und sofort bei -20°C eingefroren.

Die genaue Uhrzeit des Zentrifugationsbeginns und der Zeitpunkt des Einfrierens sind für jede einzelne Probe zu dokumentieren. Das für die Aufarbeitung der Plasmaproben zulässige Zeitfenster beträgt 30 Min. vom Zeitpunkt der Probenentnahme bis zum Beginn der Zentrifugation.

Alle Proben von Vollblut und Perfusat werden nach abgeschlossener Aufarbeitung bei -20°C gelagert. Danach werden sie in die Pharmazie transportiert. Hier werden die Analysen der Proben durch das Labor von Professor Jaehde durchgeführt. Hier wird nach SOP 3-01 „Bestimmung von Platin in biologischen Matrizen“ vorgegangen.

Ort	Einzelne Schritte der Durchführung
OP	<ul style="list-style-type: none"> • Vor der 1. Probenentnahme werden 10 ml Perfusat aufgezogen und mitsamt der Spritze verworfen. • Entnahme von 5 ml Perfusat aus Perfusator mittels Einwegspritze • Zeitpunkte: 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 Min. • Dokumentation der Entnahme
OP	<ul style="list-style-type: none"> • Überführung des Perfusates aus der Einwegspritze in Probenröhrchen • Überführung der Perfusatprobe auf Eis
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Zentrifugation der Probe: 10 Min., 2000 x g, 4°C • Dokumentation der Zentrifugation
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Umpipettieren von 2 x 0,5 ml Perfusat in jeweils ein neues Probengefäß (blauer Deckel)
Labor	<ul style="list-style-type: none"> • Perfusat-Aliquote bei -20°C einfrieren • Dokumentation des Einfrierens

Tabelle 3 Pharmakokinetik-Perfusat

II.5 Pharmakokinetik

Pharmakokinetik betrachtet den Verlauf der Konzentration eines Arzneimittels im Organismus und behandelt die Einwirkung des Organismus auf dieses in Abhängigkeit von der Zeit. Sie folgt dem LADME-Prinzip: *liberation* (Freisetzung), *absorption* (Resorption), *distribution* (Verteilung), *metabolism* (Metabolismus), *elimination* (Ausscheidung).

Hier werden also die zeitlichen Verläufe der Cisplatin-Konzentrationen in Plasma, Perfusat und Ultrafiltrat analysiert. Hierfür werden Proben vor, während und nach der Perfusion entnommen. Das Probenentnahmeschema für die Perfusatsproben findet an den Zeitpunkten 0, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90 Min. nach Beginn der HIPEC statt.

Parallel hierzu nimmt man das Probenentnahmeschema für die Vollblutproben mit EDTA-Monovetten als Antikoagulans zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90 Min., 3, 6, 12, 18, 24, 48, 72 Std. ab.

Unmittelbar nach ihrer Gewinnung werden die Perfusat- als auch die Vollblutproben auf Eis gelagert und sollten innerhalb 1 Std. aufgearbeitet werden, um die Umverteilungsvorgänge zwischen verschiedenen Blutbestandteilen und das Fortschreiten der Proteinbildung zu unterbinden.

Durch die Zentrifugation von **Vollblut** (10 Min., 2000 x g, 4 °C) gewinnt man das **Blutplasma**. Aus 2,5 ml des Blutplasmas wird dann mit Hilfe des Centrisart-Systems, per Zentrifugation (30 Min., 3000 x g, 4 °C), das **Ultrafiltrat** gewonnen. Parallel hierzu werden die **Perfusatsproben** durch Zentrifugation (10 Min., 2000 x g, 4 °C) von zellulären Bestandteilen befreit. Alle Proben werden im Gefrierschrank bei -20 °C gelagert.

Die Quantifizierung von Platin im Plasma, Ultrafiltrat und Perfusat wird in der Pharmazie mittels einer flammenlosen Atom-Absorptions-Spektrometrie-Methode (siehe nächsten Punkt II.5.1.) mit Graphitrohrentechnik durchgeführt, wie von Kloft et al. 1999 beschrieben.

Zusätzlich wird die Platinexposition in Plasma und Perfusat durch Ermittlung der *area-under-the-curve* (AUC) abgeschätzt und verglichen. Das AUC-Verhältnis zwischen

Perfusat und Plasma gilt als Maß für die relative systemische Belastung mit Cisplatin und als prädiktiver Parameter für Nierenversagen (Royer et al., 2008).

Die pharmakokinetischen Daten können am Ende einen wichtigen Beitrag zur Optimierung der Dosis und Beurteilung der Toxizität leisten.

II.5.1 Atom-Absorptions-Spektrometrie (AAS)

Die Quantifizierung von Platin wurde mittels einer flammenlosen AAS-Methode mit Graphitrohrofentechnik (GF-AAS) durchgeführt. Die Graphitrohrofentechnik wurde 1961 von L'vov entwickelt. Hierbei wird die Probe (5-50 µl) in ein elektrisch beheizbares Graphitrohr eingebracht und durch Anlegen hoher Stromstärken nach einem bestimmten Temperaturprogramm (2500 - 2800 °C) aufgeheizt. Das Programm hängt wesentlich von dem zu analysierenden Element sowie seiner chemischen Umgebung ab. Diese durchläuft verschiedene Etappen:

- Trocknung 1: für etwa 30 Sek. wird der Ofen auf 90 bis 130 °C geheizt, um die Probe einzuengen und nahezu zu trocknen.
- Trocknung 2: für etwa 20 Sek. wird der Ofen auf 400 °C geheizt, um die Probe vollständig zu trocknen; so verdampft am Ende das Lösungsmittel der Probe; die Trocknung soll langsam erfolgen, um Siedeverzüge (Verspritzen der Probe) zu vermeiden.
- Veraschung: für etwa 30 Sek. wird der Ofen auf 400 °C bis 1500 °C (abhängig vom Element) geheizt, um die organische Bestandteile zu entfernen; hier werden Matrixbestandteile wie z.B. Proteine entfernt.
- Atomisierung: bei 1500 bis 2500 °C (abhängig von der elementspezifischen Atomisierungstemperatur) wird die Probe etwa 5 Sek. atomisiert; hier tritt Platin in die Gasphase und damit in den atomaren Zustand über.
- Reinigung: schließlich wird nach Ende der Analyse noch etwa 3 Sek. auf 2500 °C (querbeheizter Ofen) bis 2800 °C (längsbeheizter Ofen) geheizt, um mögliche Restbestände der Probe zu atomisieren. So kommt es zur Atomisierung der Platin-Ionen und Überführung in den gasförmigen Zustand.

Die GF-AAS ist ein spektralanalytisches Verfahren, mit dem man qualitative (man nutzt die Wellenlänge zur Identifizierung des Elements) und quantitative (die Absorbanz durch das Element) Bestimmungen von Metallatomen, wie z.B. Platin, durchführen kann. Eine Voraussetzung hierfür ist, dass die Metallatome in den gasförmigen Zustand überführt werden, indem sie in der Lage sind, bestimmte Energiebeträge in Form von Licht einer bestimmten Wellenlänge zu absorbieren und dann wieder zu emittieren.

Man misst die Abschwächung des eingestrahnten Lichts. Der Zusammenhang zwischen der Absorption des Lichts und der Konzentration der Platinatome wird durch das Lambert-Beersche Gesetz beschrieben. Hiernach ist die Abnahme der Lichtintensität durch Absorption proportional zur Konzentration der Platinatome.

Ein Vorteil der GF-AAS ist, dass eine niedrige Bestimmungsgrenze erreicht werden kann. Diese Technik ist aufgrund ihrer Spezifität, vergleichsweise geringer Kosten, kurzer Analysezeiten und ausreichend niedriger Bestimmungsgrenzen die Methode der Wahl zur Quantifizierung von Platinspezies.

III. Ergebnisse

III.1 Patientencharakteristika

Im Zeitraum von Oktober 2011 bis Januar 2013 wurden 12 Patientinnen mit histologisch gesichertem Ovarialkarzinom-Rezidiv im Rahmen der Studie behandelt. Die Patientinnen-Charakteristika sind dem Anhang VI. zu entnehmen. Das mediane Alter der Patientinnen betrug 56,25 Jahre, mit einem durchschnittlichem BMI von 25,64 kg/m² und einer Durchschnittsgröße von 167,25 cm. Die Mehrzahl der Patientinnen hatte einen guten Performance Status mit einem medianen Karnofsky Index von 97,5 %. Das therapiefreie Intervall der 12 Patientinnen betrug im Durchschnitt bis zum Auftreten des Rezidivs 20,25 Monate.

Im Durchschnitt betrug der *peritoneal cancer index* PCI 14,5 und der *completeness of cytoreduction score* CC weniger als 2,5 mm.

III.2 Pharmakokinetische Ergebnisse

III.2.1 Perfusatkonzentration

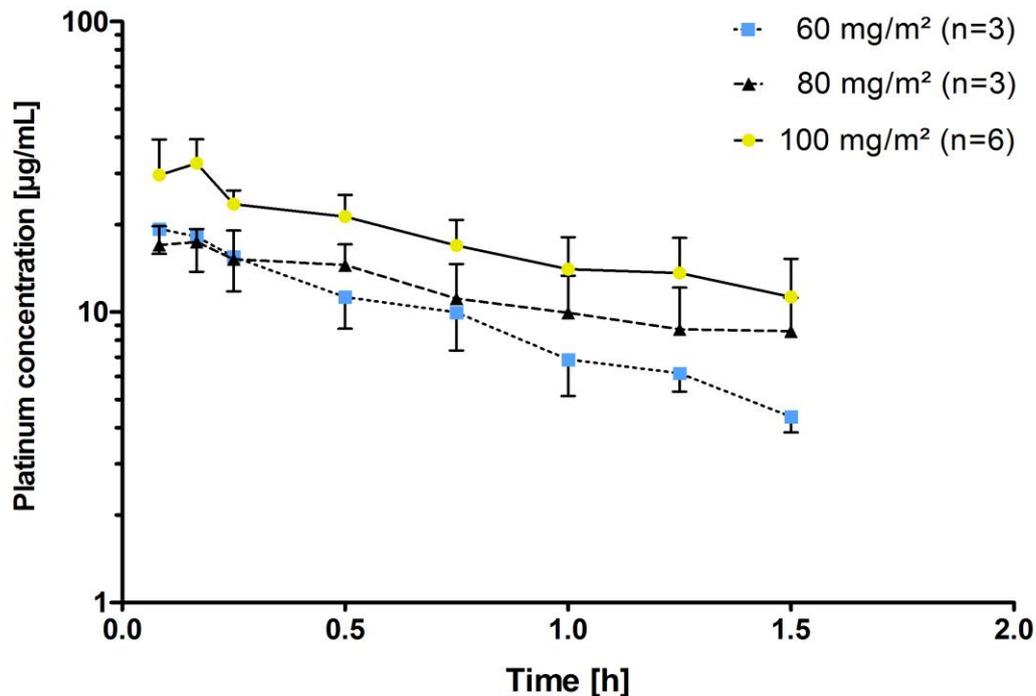


Abbildung 2 Perfusatkonzentration

Dies ist eine typische Konzentration-zu-Zeit Profildarstellung der Platinkonzentration im Perfusat (Peritoneum).

Die Dosisstufe 1 (60 mg/m²) (Patientinnen 1-3) ist in blau gezeigt. Die Dosisstufe 2 (80 mg/m²) (Patientinnen 4-6) ist in schwarz gezeigt. Die Dosisstufe 3 (100 mg/m²) (Patientinnen 7-9 und 7b-9b) ist in gelb gezeigt.

Nach ungefähr 10 Min. steigt die Konzentration im Perfusat an. Hier sieht man die höchsten Konzentrationswerte bei der höchsten Dosisstufe (hier gelb dargestellt). Sie liegt bei ca. 40 µg/ml. Nach ungefähr 30 Min. fängt die Konzentration an zu sinken.

III.2.2 Plasmakonzentration

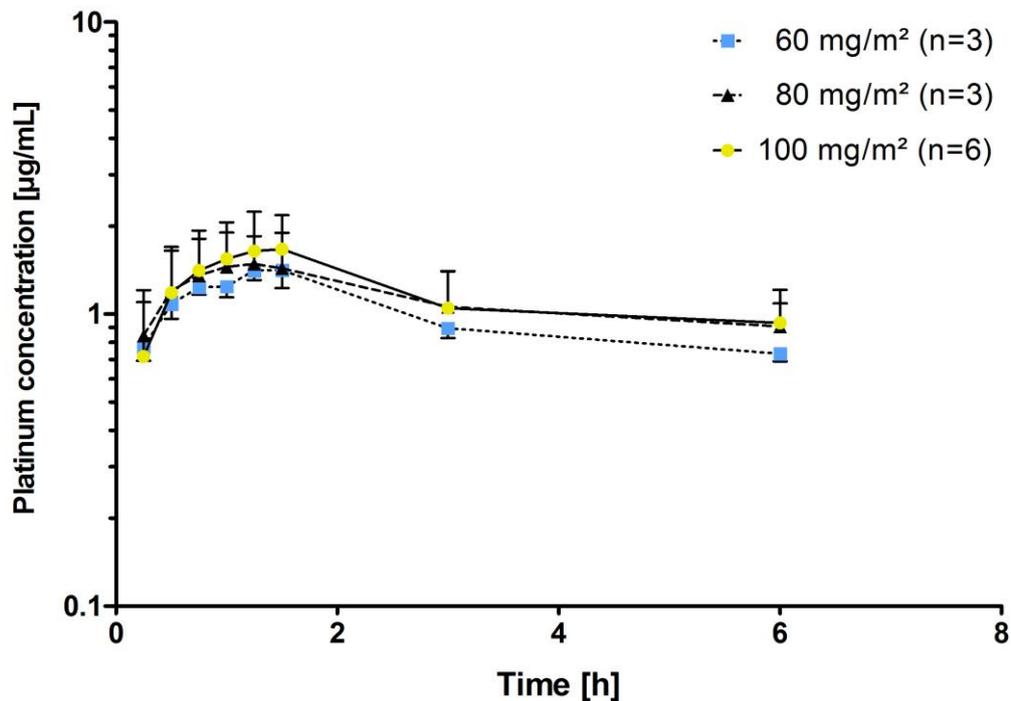


Abbildung 3 Plasmakonzentration

Dies ist eine typische Konzentration-zu-Zeit Profildarstellung der Platinkonzentration im Plasma.

Die Dosisstufe 1 (60 mg/m²) (Patientinnen 1-3) ist in blau gezeigt. Die Dosisstufe 2 (80 mg/m²) (Patientinnen 4-6) ist in schwarz gezeigt. Die Dosisstufe 3 (100 mg/m²) (Patientinnen 7-9 und 7b-9b) ist in gelb gezeigt.

Schon nach 15 Minuten steigt die Konzentration an. Sie erreicht ein Maximum nach 90 Min. und sinkt dann ab, erreicht aber den Nullpunkt nicht. Sie liegt bei einer Konzentration von 0,7 – 2 µg/ml.

Die höchste Dosisstufe (Dosisstufe 3) erreicht die höchsten Werte der Plasmakonzentration im Vergleich zu niedrigeren Stufen und liegt bei einem Maximal-Konzentrations-Wert c_{\max} von ca. 2 µg/ml.

III.2.3 Ultrafiltratkonzentration

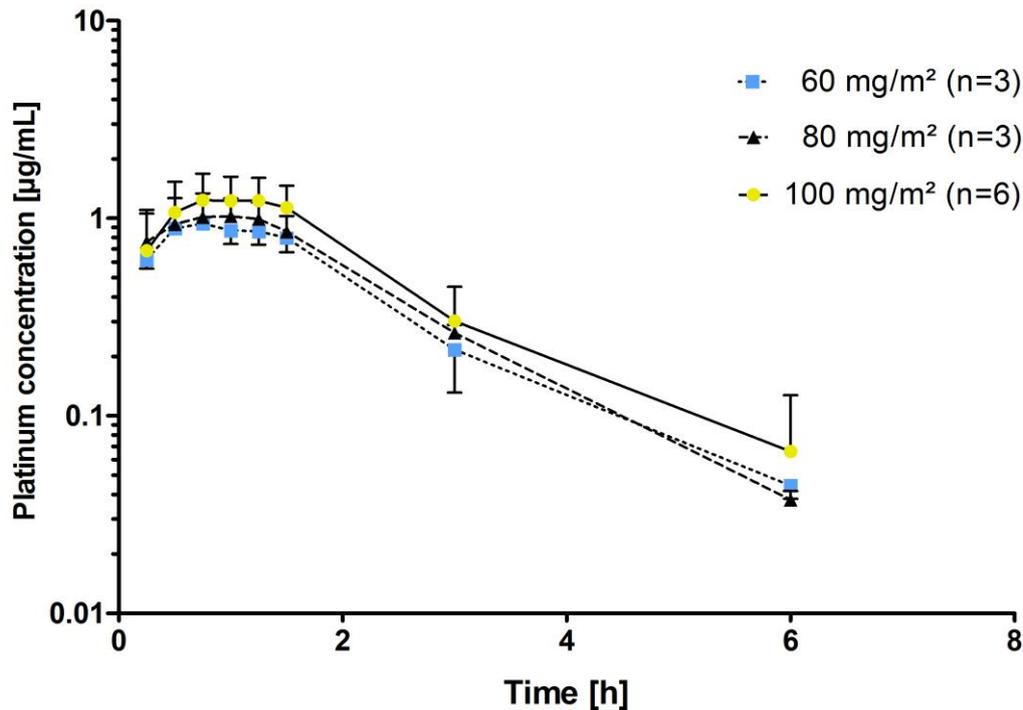


Abbildung 4 Ultrafiltratkonzentration

Dies ist eine typische Konzentration-zu-Zeit Profildarstellung der Platinkonzentration im Ultrafiltrat (also die Konzentration nach zentrifugiertem Plasma).

Die Dosisstufe 1 (60 mg/m²) (Patientinnen 1-3) ist in blau gezeigt. Die Dosisstufe 2 (80 mg/m²) (Patientinnen 4-6) ist in schwarz gezeigt. Die Dosisstufe 3 (100 mg/m²) (Patientinnen 7-9 und 7b-9b) ist in gelb gezeigt.

Die Konzentrationen von Cisplatin steigen nach ungefähr 10 Min. an und erreichen nach ungefähr einer Stunde Höchstwerte von ca. 1,7 µg/ml, auch hier für die höchste Dosisstufe gezeigt. Nach 6 Std. sind die Minimalwerte fast erreicht.

III.2.4 Maximalkonzentrations-Vergleich

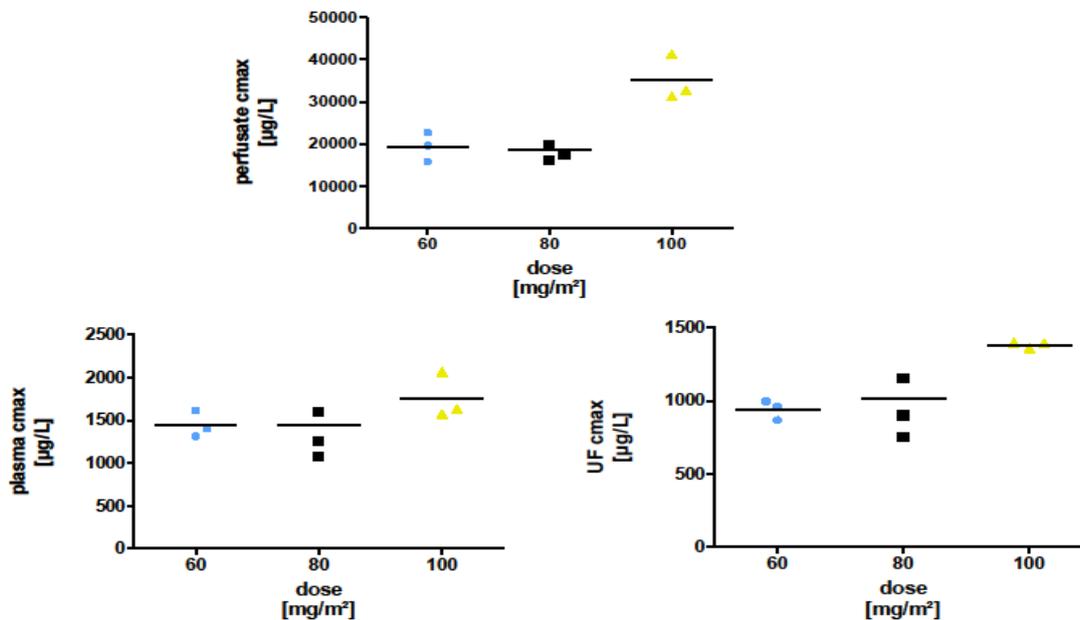


Abbildung 5 Maximalkonzentrations-Vergleich

Es wird ein Maximalkonzentrations-zu-Dosis Profil für Plasma, Perfusat und Ultrafiltrat gezeigt.

Perfusat: für jede Dosisstufe gibt es einen Mittelwert der Maximalkonzentration, dargestellt als schwarzer horizontaler Strich. Hier liegt er, für die Dosisstufe 1, bei ungefähr 2000 µg/l, für die Dosisstufe 2 sogar leicht unter diesem Wert und für die Dosisstufe 3 ungefähr bei 3500 µg/l.

Plasma: für jede Dosisstufe gibt es einen Mittelwert der Maximalkonzentration, dargestellt als schwarzer horizontaler Strich. Bei 60 mg/m² liegt dieser Mittelwert bei circa 1500 µg/l, bei 80 mg/m² liegt er annähernd auf gleicher Höhe, bei 100 mg/m² liegt er mit 1700 µg/l deutlich darüber.

Ultrafiltrat: Hier liegt der Mittelwert der Maximalkonzentration für 60 mg/m² bei ungefähr 950 µg/l, bei 80 mg/m² leicht über 1000 µg/l und bei 100 mg/m² um circa 1400 µg/l.

III.2.5 AUC-Verhältnis von Plasma und Perfusat

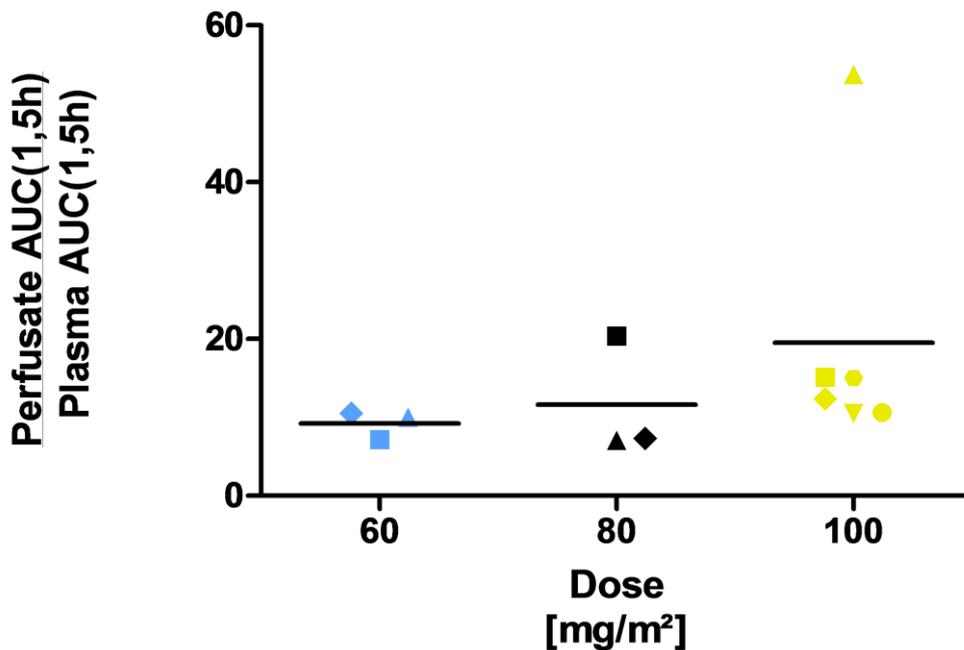


Abbildung 6 AUC-Verhältnis von Plasma und Perfusat

Area under the curve (AUC) bezeichnet die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve eines Pharmakons im Blut.

Hier wird ein AUC-Verhältnis von Perfusat zu Plasma-zu-Dosisstufe nach 1,5 Std., also der Dauer der Perfusion mit Cisplatin dargestellt.

Die Dosisstufe 1 (60 mg/m²) ist in blau dargestellt (Patientinnen 1-3), die Dosisstufe 2 (80 mg/m²) in schwarz (Patientinnen 4-6 ohne ITT) und die Dosisstufe 3 (100 mg/m²) in gelb (Patientinnen 7-9 und 7b-9b). Für jede Dosisstufe wurde ein Mittelwert des AUC Verhältnisses ermittelt, dargestellt als horizontaler schwarzer Strich.

Das intraperitoneale Plasma-Platin-AUC Verhältnis während der Perfusion war

9.2 für 60 mg/m², 11.6 für 80 mg/m², 19.5 für 100 mg/m².

III.3 Postoperative Verläufe

Eine Übersicht unerwünschter Ereignisse AE (adverse events) und Komplikationen sind in der Tabelle 6 im Anhang aufgelistet.

Herkömmliche AEs wie z.B. postoperativer Schmerz, Fatigue und Schwindel wurden in allen Stufen beobachtet. Diese AEs waren meist von mildem bis moderatem Charakter und standen nicht im Zusammenhang mit der Dosis.

Drei Patientinnen (25 %) erfuhren ein schwerwiegendes AE:

- Eine Patientin, nach einer partiellen Kolektomie, Splenektomie und distaler Pankreatektomie, wurde mit einem Grad 3 postoperativem intraabdominellen Abszess diagnostiziert. Diese Komplikation erforderte eine abdominale Lavage. Im weiteren Verlauf wurde eine Grad 3 Pankreasfistel diagnostiziert und eine Grad 3 Faziendehiszenz, die eine weitere Operation erforderlich machte. Sie erholte sich nach 3 Wochen wieder.
- Bei einer weiteren Patientin wurde eine Grad 3 unilaterale Ureterverletzung diagnostiziert, die eine temporäre perkutane Nephrostomie benötigte und eine weitere Operation nach Vollendung der Chemotherapie.
- Bei der dritten Patientin stellte man ein systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS) fest. Sie benötigte intensivierten Flüssigkeitsersatz und eine intensivmedizinische Überwachung. Sie erholte sich nach 8 Tagen.

Keine dieser AE konnte in Zusammenhang mit der Studie oder der HIPEC in Verbindung gebracht werden.

Wundinfektionen wurden bei 4 von 12 Patientinnen (33 %) aufgezählt. Drei davon benötigten eine antibiotische Therapie und/oder ein Wunddébridement bei einer Grad 3 Wundinfektion (eine bei der Dosisstufe 1 und zwei bei Dosisstufe 3).

Es wurden keine intestinalen Anastomoseninsuffizienzen beobachtet. Es gab keine postoperativen thrombo-embolischen Vorfälle und ebenso wurde keine perioperative Mortalität beobachtet.

Es wurde keine febrile Neutropenie beobachtet. Mit Ausnahme von einer perioperativen Anämie wurde keine Grad 2 oder 3 Hämotoxizität diagnostiziert. Bei einer Patientin in der Dosisstufe 3 wurde eine milde hämatologische Toxizität berichtet (eine Grad 1 Thrombozytopenie und eine Grad 1 Neutropenie).

Sieben Patientinnen (58 %) erfuhren eine milde bis moderate periphere Neuropathie. Vier Patientinnen hatten eine präexistierende Grad 1 periphere Sensibilitätsstörung, wobei bei einer die Symptome zu Grad 2 fortschritten. Eine Patientin hatte eine neu aufgetretene Grad 1 und eine weitere Grad 2 sensible Neuropathie, mit kompletter Remission nach 2 Wochen.

Eine Patientin der Dosisstufe 3 erfuhr eine Grad 3 Nierentoxizität, die als Dosis-limitierende Toxizität betrachtet wurde. Die Patientin war 67 Jahre alt, mit vorbekanntem Diabetes mellitus Typ II und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung. Es wurde eine pelvine Peritonektomie durchgeführt mit Tumorentfernung an der Porta hepatis und einer Cholezystektomie. Der postoperative Verlauf zeigte ein systemisches inflammatorisches Response Syndrom (SIRS), Fieber und eine Leukozytose. Das Kreatinin im Serum stieg von initial 0,83 mg/dl auf 3,26 mg/dl am 8. postoperativen Tag, 1,25 mg/dl am 17. postoperativen Tag und 1,13 mg/dl am 30. postoperativen Tag. Eine Dialyse war nicht indiziert.

In der Dosisstufe 1 und 2 wurden keine Dosis-limitierenden Toxizitäten beobachtet. In der Dosisstufe 3 von 100 mg/m² erfuhr eine von drei Patientinnen eine Grad 3 Nierentoxizität. So wurde ein weiterer Durchgang dieser Stufe durchgeführt. Hier wurde keine weitere DLT beobachtet. Weitere Dosis-Eskalationen waren im Rahmen dieser Studie nicht vorgesehen, da eine hohe Wirkkonzentration erreicht wurde. Basierend auf diesen Ergebnissen beträgt die festgelegte Dosis für weitere Studien somit 100 mg/m².

IV. Diskussion

In unserer Studie wurde bei Patientinnen mit platin sensitivem Ovarialkarzinom-Rezidiv die zytoreduktive Chirurgie mit HIPEC zur standardmäßigen platinbasierten iv. Therapie kombiniert. Die Patientinnen erhielten eine zytoreduktive Chirurgie und anschließend eine 90-minütige hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) mit Cisplatin.

Bislang hat sich diese Therapie beim Ovarialkarzinom noch nicht etabliert.

Sie ist eher bei den Tumoren, wie dem peritoneal-metastasiertem Kolonkarzinom und Pseudomyxom peritonei, in die Standardtherapie integriert (Verwaal et al., 2008; Verwaal et al., 2003). Sie spiegelt sich sogar in den Richtlinien zur Behandlung von Kolorektalkarzinomen wieder.

Dies ist für das fortgeschrittene Ovarialkarzinom nicht der Fall.

Angesichts der Tatsache, dass diese Therapie jedoch gegebenenfalls einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Intervall und im Gesamtüberleben bringen könnte, scheint dieser therapeutische Ansatz sehr vielversprechend zu sein (Armstrong et al., 2006).

So beginnt eine zunehmende Anzahl von Zentren diesen therapeutischen Ansatz in die Behandlung vom epithelialen Ovarialkarzinom zu integrieren. Leider gibt es derzeit keine Hinweise aus prospektiven Studien, die die zytoreduktive Chirurgie mit der HIPEC kombinieren und einen Gesamtüberlebensvorteil bestätigen.

Es gibt einige retrospektive und Phase I / II-Studien, die eine HIPEC mit Cisplatin als eine intraoperative regionalen Therapie vorschlagen (Cowan et al., 2017).

Allerdings gelten diese Daten, in Bezug auf die maximal tolerierte Dosis (MTD) und die Morbidität, als keine feste Aussage. Ebenso sind die Ergebnisse nicht verwertbar durch eine Einbeziehung heterogener Patientenkohorten (Abramian et al., 2016).

Auf der Grundlage dieser Daten, haben wir eine Phase I-Studie mit Patientinnen mit platin-sensitivem rezidivem Ovarialkarzinom und einer HIPEC mit Cisplatin initiiert.

Die HIPEC besitzt ein paar wichtige Punkte, die beachtet werden müssen.

Einer liegt darin, dass das Chemotherapeutikum zu einem anderen Zeitpunkt verabreicht wird, als die standardmäßige postoperative Chemotherapie. Hier haben sich noch keine postoperativen Adhäsionen bilden können, die die homogene Verteilung des Perfusats behindern würden. (Di Giorgio et al., 2017)

Ein weiterer Vorteil dieser Therapie besteht darin, dass das Perfusat intraperitoneal zugeführt wird. So wird dieses optimal am Tumor verteilt und es kann eine hohe Konzentration am Tumor erreicht werden, ohne die systemische Toxizität zu erhöhen (Ansaloni et al., 2015; Goodman et al., 2016).

Die Hyperthermie ist ein wichtiger Punkt der HIPEC.

Diese erhöht die Zytotoxizität vieler Chemotherapeutika in menschlichen Zellkulturen und Tiermodellen (Giovanela et al., 1976; Los et al., 1994; Mohamed et al., 2003) und steigert das Eindringen in die Zellen (Meyn et al., 1980; van de Vaart et al., 1998).

Ein bedeutender Aspekt der HIPEC ist die Resektion aller sichtbaren Anteile des Tumors. Eine vollständige Zytoreduktion durchzuführen hat nämlich eine Auswirkung auf das Gesamtüberleben (Bristow et al., 2002; Hoskins et al., 1994; Dehal et al., 2016; Delotte et al., 2015).

In unserer Studie wurde ein AGO Score (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (Harter et al., 2006)) benutzt, der eine komplette Resektion wahrscheinlich macht. Hier wird eine komplette Resektabilität angenommen, wenn drei Faktoren vorhanden sind: eine vollständige Resektion bei der ersten Operation, ein guter Allgemeinzustand und eine Aszitesmenge von weniger als 500 ml.

Die Bedeutung dieser Zytoreduktion wird durch mehrfache retrospektive Studien belegt, die zeigen, dass das Ausmaß des Resttumors umgekehrt mit der Überlebenszeit korreliert (Bristow et al., 2002; Hoskins et al., 1994; Eisenkop et al., 1998).

Ebenso wurde in unserer Studie der *peritoneal cancer index* PCI zur Dokumentation des peritonealen Befalls benutzt. Einige Studien belegen dass ein niedriger PCI Wert mit einer kompletten Zytoreduktion und einem Gesamtüberlebensvorteil einhergeht (Dehal et al., 2016; Delotte et al., 2015; Massari et al., 2014).

Insgesamt existieren bei der HIPEC jedoch viele Variablen die verändert werden können und so die Vergleichbarkeit der Studien erschweren.

So kann z.B. variiert werden: die Wahl der Zytostatika und deren Dosierungen, den Zeitpunkt des Parietalverschlusses (vor oder nach HIPEC), die intraperitonealen Temperaturen, die Dauer der HIPEC-Perfusion, die Art des Perfusats und die Durchflussrate (Helm, 2009).

Der Vergleich der heterogenen Daten ist auch durch die unterschiedliche Patientenpopulation begrenzt (primäre und rezidive Erkrankung sowie chemoresistente und chemosensitive Ovarialkarzinome). Weiterhin beinhalten die Studien überwiegend kleine Populationen, die aus verschiedenen Zentren kommen mit individuellen Selektionskriterien. Dies macht es schwierig einen Standard zu etablieren (Bakrin et al., 2014; Bijelic et al., 2007; Coccolini et al., 2015; Deraco et al., 2011; Helm et al., 2010).

Als Folge dieser sehr inhomogenen Daten haben wir, als Phase I Studie, bei Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom eine zytoreduktive Chirurgie mit HIPEC kombiniert.

Ziel war es, eine maximale tolerierbare Dosis (MTD) zu bestimmen. Diese wurde durch die Dosis-limitierende Toxizität, definiert als Toxizität \geq Grad 3 nach den CTCAE Kriterien, festgelegt.

Es wurde ein klassisches 3 + 3-Design verwendet.

Drei Patientinnen erhielten zuerst eine Dosis von 60 mg Cisplatin/m², wobei überprüft wurde, ob eine Dosis-limitierende Toxizität auftrat. Die nächsten 3 Patientinnen erhalten 80 mg Cisplatin/m². Schließlich erhielten die Patientinnen in der letzten Stufe 100 mg Cisplatin/m².

12 Patienten wurden nach dem Protokoll behandelt.

Erst bei der letzten Eskalationsstufe (100 mg/m²) erfuhr eine Patientin eine Niereninsuffizienz Grad 3. So erfolgte für diese Stufe eine Reevaluation mit drei

weiteren Patientinnen. Hier wurde keine Dosis-limitierende Toxizität gefunden, die weiteren Patientinnen vertrugen die Therapie gut.

Eine MTD ist in der Studie nicht erreicht worden. Allerdings ist eine Dosis von 100 mg/m² als Phase 2 Dosis definiert worden.

Hinsichtlich der Komplikation einer akuten renalen Dysfunktion bei Cisplatin, haben einige Studien prognostische Faktoren/Kriterien entwickelt, um diese Patienten herauszufiltern und ggf. eine Dysfunktion zu verhindern.

Zum einen gibt es die RIFLE (risk injury failure loss end stage renal disease) Kriterien und AKIN (acute kidney injury) Stadien. Nach diesen liegt ein akutes Nierenversagen vor wenn sich die Kreatinmenge oder die Urinmenge laut Tabelle (siehe (Arjona-Sanchez et al., 2016) verändern.

Andere benutzen Amifostin, einen zytoprotektiven wirksamen Arzneistoff, um ein akutes Nierenversagen zu verhindern (Bouhadjari et al., 2016).

Auch hinsichtlich des progressionsfreien Intervalls zeigte die Studie trotz limitierter Patientenzahl günstige Ergebnisse. Das mediane *progression free survival* (PFS) beträgt 13,6 Monate, verglichen zum medianen PFS von 6-9 Monaten mit der Standardtherapie.

Diesen Vorteil zeigen ebenso einige andere Studien (Cascales-Campos et al., 2016; Halkia und Spiliotis, 2015; Hotouras et al., 2016; Huo et al., 2015; Manzanedo et al., 2017; Spiliotis et al., 2016).

Es gibt diverse Faktoren, die das Gesamtüberleben beeinflussen, wie z.B. der histologische Tumorzelltyp, die Operationsdauer, eine vorangegangene Chemotherapie, die Zahl der Peritonektomien sowie der Zytoreduktionsgrad (Desantis et al., 2015).

Umgekehrt gibt es für die Morbidität bei der HIPEC ebenso Faktoren die eine solche begünstigen, wie z.B. ein höheres Alter, das Vorhandensein von Aszites und die Operationsdauer (Roviello et al., 2015).

Manche Studien konnten eine angemessene Morbidität bei der Zytoreduktion mit HIPEC bestätigen (Ahmad et al., 2004; Manzanedo et al., 2017).

Mit unserer Studie wurden außerdem die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Cisplatinwerte eruiert. Während der 90-minütigen HIPEC Therapie konnten hohe Spitzenkonzentrationen von Platin in der Peritonealhöhle nachgewiesen werden, die deutlich höher waren als die simultangemessenen Konzentrationen im systemischen Bereich. Dies unterstützt das günstige pharmakokinetische Profil der HIPEC mit Cisplatin (Ansaloni et al., 2015).

Ein weiterer wichtiger pharmakokinetischer Wert ist das *area under the curve* Verhältnis von Perfusat und Plasma (AUC ratio). Dieses Verhältnis spiegelt wieder, wieviel Chemotherapeutikum in der Peritonealhöhle verbleibt und wieviel in den systemischen Kreislauf aufgenommen wird. Ein hoher positiver Wert stellt eine hohe Konzentration im Abdomen dar mit niedrigen systemischen Nebenwirkungen.

In unserer Studie zeigt sich, wie unten gezeigt, ein höherer Wert bei höherer Dosis:

Das intraperitoneale Plasma-Platin-AUC Verhältnis während der Perfusion war
9.2 für 60 mg/m², 11.6 für 80 mg/m², 19.5 für 100 mg/m²

Dies weist darauf hin, dass bei höherer Dosis mehr Konzentration am Tumor verbleibt und diese Stufe so begünstigt wird.

Auch andere Studien zeigen ein ähnliches AUC Verhältnis von Cisplatin (Goodman et al., 2016; Yan et al., 2010). Jedoch gibt es Chemotherapeutika, die ein weitaus höheres AUC Verhältnis aufweisen, wie z.B. Doxorubicin (dieses liegt bei 230).

Cisplatin hat ein hohes Molekulargewicht, was eine schnelle Diffusion in tiefere Zellschichten limitiert. Desweiteren reagiert es synergistisch in Verbindung mit Hyperthermie. Jedoch hat es ein einigermaßen niedriges AUC Verhältnis was zu erhöhten renalen Nebenwirkungen oder Ototoxizität führen kann (Goodman et al., 2016). Es kann jedoch gleichzeitig gegeben werden mit anderen peritonealen Chemotherapeutika.

Insgesamt wurden wenige Chemotherapie-assoziierte Nebenwirkungen festgestellt. Dies ist höchstwahrscheinlich auf die niedrige systemische Cisplatinkonzentrationen zurückzuführen.

Trotz allem limitiert diese Studie mit geringer Stichprobengröße die Aussage über Lebensqualitätsdaten und Kosteneffektivität.

Insgesamt überstiegen die postoperativen AEs nicht das Morbiditätsrisiko von Patientinnen ohne HIPEC mit unbehandeltem Ovarialkarzinom (Zivanovic et al., 2015). Weitere Phase II und randomisierte Phase III Studien werden erforderlich sein, um den Nutzen der HIPEC zu etablieren. Auch erscheint eine Kombination mit neuartigen Therapieansätzen (z.B. Immuntherapie) als sinnvoll (Markman, 2009).

V. Zusammenfassung

Das epitheliale Ovarialkarzinom ist der vierthäufigste Krebs bei Frauen und die führende Todesursache einer gynäkologischen Malignität.

Eine Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion und Platin-Paclitaxel-Chemotherapie ist momentan der Standard der Therapie für fortgeschrittenen Eierstockkrebs.

Die Verhinderung oder Verzögerung eines Rezidivs ist der Hauptfokus in der weiteren Therapie. Um langfristig die Überlebenszeit zu steigern, bedarf es neuer therapeutischer Ansätze. Da das Ovarialkarzinom eine chemosensitive Erkrankung ist und sich auf die Peritonealhöhle limitiert, bietet sich eine Verwendung mit intraperitonealen Chemotherapeutika an. Man erreicht einen pharmakologischen Vorteil mit verbessertem Tumorzellzugang, einer längeren Halbwertszeit sowie einer erhöhten Dosisintensität.

Eine lokoregionale Behandlungsoption ist die intraoperative Kombination der Zytoreduktion mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC).

Auch in unserer Studie deuten die Resultate auf ein bevorzugtes und günstiges pharmakokinetisches Profil hin, verglichen mit der intravenösen Administration. Eine maximal tolerierbare Dosis MTD ist in der Studie nicht erreicht worden. Allerdings ist eine Dosis von 100 mg/m² als Phase 2 Dosis definiert worden.

Die zytoreduktive Chirurgie und die HIPEC mit Cisplatin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sind mit akzeptabler Morbidität und Toxizität durchführbar.

Weiterhin wird die postoperative intravenöse Standardtherapie durch die HIPEC nicht gefährdet.

Basierend auf den Ergebnissen von mehreren randomisierten Phase-III-Studien, hat das *National Cancer Institute* 2006 bekannt gegeben, dass eine Kombination von intravenös und intraperitoneal verabreichten Chemotherapeutika einen signifikanten Überlebensvorteil bei Frauen mit optimaler Zytoreduktion bringt, verglichen mit der intravenösen Chemotherapie. Trotz allem ist diese Behandlung in der klinischen Praxis noch nicht etabliert aufgrund der höheren Toxizitätsrate und der technischen Komplexität. Weitere randomisierte Studien werden notwendig sein, um die HIPEC Effektivität zu beweisen.

VI. Anhang

Patientencharakteristika (1)

Patientin	Alter	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)	ED	Datum Rezidiv	PFS	ECOG	Karnofsky Index
1	70	165	36,0	17.02.2010	28.09.2011	14	1	80
2	59	167	23,7	04.11.2004	28.10.2011	66	0	100
3	49	172	25,0	21.05.2010	07.11.2011	13	0	100
4	46	157	23,5	12.02.2009	29.12.2011	27	0	100
5	62	163	23,3	12.02.2010	19.01.2012	16	2	100
6	52	170	24,9	06.04.2011	26.03.2012	7	1	90
7	59	156	24,7	26.04.2011	22.05.2012	8	0	100
8	68	176	28,3	29.11.2010	19.07.2012	15	0	100
9	67	174	29,4	29.07.2010	16.07.2012	19	0	100
10 = 7b	42	173	21,0	15.01.2009	25.10.2012	29	0	100
11 = 8b	54	165	20,6	07.10.2010	23.11.2012	21	0	100
12 = 9b	47	169	27,3	14.12.2012	21.12.2012	8	0	100

Tabelle 4 Patientencharakteristika (1)

ED: Erstdiagnose

PFS: therapiefreies Intervall (progression free survival)

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group (0-5)

Patientencharakteristika (2)

Patientin	Postop. TR nach ED (*)	Datum HIPEC	Dosis (mg/m ²)	Applizierte Dosis (mg)	Perfusionsvolumen (ml)	Postop. TR nach HIPEC (**)	PCI	Completeness of cytoreduction
1	1cm	24.10.2011	60	120	4000	< 1cm	21	2
2	kein Rest	28.11.2011	60	104	4000	makroskopisch tumorfrei	15	0
3	< 1cm	12.12.2011	60	112	4000	< 1cm	23	2
4	< 1cm	23.01.2012	80	126	4000	makroskopisch tumorfrei	6	0
5	makroskopisch tumorfrei	05.03.2012	80	134	3000	makroskopisch tumorfrei	4	0
6	< 1cm	14.05.2012	80	160	5500	makroskopisch tumorfrei	12	0
7	makroskopisch tumorfrei	19.06.2012	100	159	3000	5 mm	16	1
8	< 2 mm	21.08.2012	100	204	5500	> 1cm	28	3
9	makroskopisch tumorfrei	28.08.2012	100	200	4500	makroskopisch tumorfrei	6	0
10 = 7b	1cm	12.11.2012	100	175	4000	makroskopisch tumorfrei	16	0
11 = 8b	kein Rest	13.12.2012	100	160	3000	makroskopisch tumorfrei	6	0
12 = 9b	< 1cm	17.01.2013	100	189	3000	> 1cm	21	2

Tabelle 5 Patientencharakteristika (2)

(*): postoperativer Tumorrest nach Erstdiagnose (**): postoperativer Tumorrest nach HIPEC

Unerwünschte Ereignisse (AE)

Patientin	Neurotoxizität	Nephrotoxizität	Komplikationen
1	CTC2 Kribbelparästhesien	keine	CTC1: Schmerz, Übelkeit, Stomatitis, Fatigue
2	CTC1 Kribbelparästhesien	keine	CTC1: Diarrhoe, Obstipation, Kribbelparästhesien, Übelkeit
			CTC2: Schmerz
			CTC3: Ureterläsion
3	keine	keine	CTC1: Fatigue, Stomatitis
			CTC3: Wundinfektion, Pankreasfistel, Schmerz, retrohepatischer Abszess, Faziendehiszenz
4	CTC2 Kribbelparästhesien	keine	CTC1: Fatigue
			CTC2: Kribbelparästhesien, Stomatitis
			CTC3: Schmerz
5	CTC1 Kribbelparästhesien	keine	CTC1: Stomatitis, Kribbelparästhesien
			CTC2: Schmerz, Übelkeit
6	CTC1 Kribbelparästhesien	keine	CTC1: Schmerz, Kribbelparästhesien, Fatigue
			CTC2: Zystitis, Übelkeit/Erbrechen

Tabellen-Fortsetzung auf nächster Seite

Patientin	Neurotoxizität	Nephrotoxizität	Komplikationen
7	keine	keine	CTC1: Thrombozytopenie, Übelkeit, Leukopenie
			CTC2: Wundheilungsstörung, Lymphozele, Schmerz
			CTC3: Pleuraerguss, Fatigue
			HIPEC am Folgetag wegen Maschinen-Defekt
8	keine	keine	CTC1: Pleuraerguss
			CTC2: Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Zystitis, Subileus
			CTC3: Schmerz, Wundinfektion
9	keine	CTC4: Akutes Nierenversagen	CTC1: Troponinerhöhung, Dysgeusie, Erbrechen, Stomatitis, Fatigue, periphere Neuropathie
			CTC2: arterielle Hypotonie, Subileus, Schmerz
		CTC3: SIRS, Niereninsuffizienz	CTC3: Wundinfektion, Niereninsuffizienz, Übelkeit, SIRS
			CTC4: akutes Nierenversagen
10 = 7b	CTC2 Neurotoxizität	keine	CTC1: Dekubitus
			CTC2: Schmerz, Übelkeit
			CTC3: Fatigue
11 = 8b	CTC1 Neurotoxizität	keine	CTC2: Schmerz, Fatigue
12 = 9b	keine	keine	CTC1: Fatigue
			CTC2: Schmerz, Übelkeit

Tabelle 6 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen

VII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Studiendesign	17
Abbildung 2 Perfusatkonzentration	32
Abbildung 3 Plasmakonzentration.....	33
Abbildung 4 Ultrafiltratkonzentration	34
Abbildung 5 Maximalkonzentration-Vergleich	35
Abbildung 6 AUC-Verhältnis von Plasma und Perfusat	36
Tabelle 1 Vergleich von iv. / ip. Therapien 1996 - 2006	10
Tabelle 2 Pharmakokinetik-Vollblut.....	25
Tabelle 3 Pharmakokinetik-Perfusat.....	27
Tabelle 4 Patientencharakteristika (1)	46
Tabelle 5 Patientencharakteristika (2)	47
Tabelle 6 Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen	49

Literaturverzeichnis

Abramian A, Zivanovic O, Kuhn W, Weber S, Schaefer N, Keyver-Paik M-D, Kiefer N. Introducing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy into Gynecological Oncology Practice - Feasibility and Safety Considerations. *Oncology research and treatment*. 2016. 39: 178–184

Ahmad SA, Kim J, Sussman JJ, Soldano DA, Pennington LJ, James LE, Lowy AM. Reduced morbidity following cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Ann. Surg. Oncol.* 2004. 11: 387–392

Alberts DS. Treatment of refractory and recurrent ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 1999. 26: 8–14

Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 1996. 335: 1950–1955

Ansaloni L, Coccolini F, Morosi L, Ballerini A, Ceresoli M, Grosso G, Bertoli P, Busci LM, Lotti M, Cambria F, Pisano M, Rossetti D, Frigerio L, D'Incalci M, Zucchetti M. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *British journal of cancer*. 2015. 112: 306–312

Arjona-Sanchez A, Cadenas-Febres A, Cabrera-Bermon J, Munoz-Casares FC, Casado-Adam A, Sanchez-Hidalgo JM, Lopez-Andreu M, Briceno-Delgado J, Rufian-Pena S. "Assessment of RIFLE and AKIN criteria to define acute renal dysfunction for HIPEC procedures for ovarian and non ovarian peritoneal malignances". *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016. 42: 869–876

Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006. 354: 34–43

Bachleitner-Hofmann T. 2012. Aktueller Stellenwert der zytoreduktiven Chirurgie kombiniert mit hyperthermer intraoperativer Chemoperfusion im multimodalen Therapiekonzept peritonealer Neoplasmen: Eine Literaturübersicht. Verfügbar unter <http://www.kup.at/journals/summary/10660.html> (Zugriffsdatum: 06.08.2013)

Bakrin N, Classe JM, Pomel C, Gouy S, Chene G, Glehen O. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Journal of visceral surgery.* 2014. 151: 347–353

Barlin JN, Yu C, Hill EK, Zivanovic O, Kolev V, Levine DA, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Huh J, Barakat RR, Kattan MW, Chi DS. Nomogram for predicting 5-year disease-specific mortality after primary surgery for epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2012. 125: 25–30

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. *Ann. Oncol.* 2007. 18: 1943–1950

Blackledge G. 1989. Response of patients in phase II studies of chemotherapy in ovarian cancer: implications for patient treatment and the design of phase II trials. - PubMed - NCBI. Verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Response+of+patients+in+phase+II+studies+of+chemotherapy+in+ovarian++cancer%3A+implications+for+patient+treatment+and+the+design+of+phase+II+trials>. (Zugriffsdatum: 12.08.2015)

Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, Sadetzki S, Ramus SJ, Karlan BY, Lambrechts D, Despierre E, Barrowdale D, McGuffog L, Healey S, Easton DF, Sinilnikova O, Benítez J, García MJ, Neuhausen S, Gail MH, Hartge P, Peock S, Frost D, Evans DG, Eeles R, Godwin AK, Daly MB, Kwong A, Ma, Edmond S K,

Lázaro C, Blanco I, Montagna M, D'Andrea E, Nicoletto MO, Johnatty SE, Kjær SK, Jensen A, Høgdall E, Goode EL, Fridley BL, Loud JT, Greene MH, Mai PL, Chetrit A, Lubin F, Hirsh-Yechezkel G, Glendon G, Andrulis IL, Toland AE, Senter L, Gore ME, Gourley C, Michie CO, Song H, Tyrer J, Whittemore AS, McGuire V, Sieh W, Kristoffersson U, Olsson H, Borg Å, Levine DA, Steele L, Beattie MS, Chan S, Nussbaum RL, Moysich KB, Gross J, Cass I, Walsh C, Li AJ, Leuchter R, Gordon O, Garcia-Closas M, Gayther SA, Chanock SJ, Antoniou AC, Pharoah, Paul D P. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012. 307: 382–390

Bouhadjari N, Gabato W, Calabrese D, Msika S, Keita H. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2016. 42: 219–223

Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002. 20: 1248–1259

Burges A, Schmalfeldt B. Ovariakarzinom. *Deutsches Ärzteblatt*. 2011. 108: M-635
Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fuzun M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol*. 2013. 20: 1082–1087

Cannistra SA. Cancer of the ovary. *The New England journal of medicine*. 2004. 351: 2519–2529

Cascales-Campos P, Lopez-Lopez V, Gil J, Arevalo-Perez J, Nieto A, Barcelo F, Gil E, Parrilla P. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel or cisplatin in patients with stage III-C/IV ovarian cancer. Is there any difference? *Surgical oncology*. 2016. 25: 164–170

Ceelen WP, van Nieuwenhove Y, van Belle S, Denys H, Pattyn P. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in women with heavily pretreated recurrent ovarian cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2012. 19: 2352–2359

Chen T, Jansen L, Gondos A, Emrich K, Holleczeck B, Katalinic A, Luttmann S, Meyer M, Brenner H. Survival of ovarian cancer patients in Germany in the early 21st century: a period analysis by age, histology, laterality, and stage. *Eur. J. Cancer Prev.* 2013. 22: 59–67

Chen Y-L, Liu Y-Q, Tang D-H, Chu C-N. [Comparative study of different chemotherapy approaches for advanced epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2008. 43: 110–114

Chi DS. 2006. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. - PubMed - NCBI. Verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16572412> (Zugriffsdatum: 12.08.2015)

Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, Guile MW, Bristow RE, Aghajanian C, Barakat RR. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol. Oncol.* 2009. 114: 26–31

Cho HK, Lush RM, Bartlett DL, Alexander HR, Wu PC, Libutti SK, Lee KB, Venzon DJ, Bauer KS, Reed E, Figg WD. Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to patients with peritoneal carcinomatosis. *J Clin Pharmacol.* 1999. 39: 394–401

Coccolini F, Campanati L, Catena F, Ceni V, Ceresoli M, Jimenez Cruz J, Lotti M, Magnone S, Napoli J, Rossetti D, Iaco P de, Frigerio L, Pinna A, Runnebaum I, Ansaloni L. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in advanced ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology.* 2015. 26: 54–61

Cotte E, Colombaro O, Guitton J, Tranchand B, Bakrin N, Gilly F-N, Glehen O, Tod M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using a closed abdominal procedure. *J Clin Pharmacol*. 2011. 51: 9–18

Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS. Current Status and Future Prospects of Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Clinical Trials in Ovarian Cancer. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*. 2017: 1–21

Crum CP. 2007a. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as... [Clin Med Res. 2007] - PubMed - NCBI. Verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456833?dopt=Abstract> (Zugriffsdatum: 18.11.2013)

Crum CP. 2007b. The distal fallopian tube: a new mo... [Curr Opin Obstet Gynecol. 2007] - PubMed - NCBI. Verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17218844?dopt=Abstract> (Zugriffsdatum: 18.11.2013)

Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: Theories and realities. *Molecular Oncology*. 2009. 3: 165–170

Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin. Oncol*. 1985. 12: 1–6

Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978. 62: 1–11

Dehal A, Smith JJ, Nash GM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016. 7: 143–157

Delotte J, Arias T, Guerin O, Boulahssass R, Bereder I, Bongain A, Benchimol D, Bereder JM. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2015. 94: 435–439

Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macri A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Iusco DR, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 2011. 122: 215–220

Desantis M, Bernard J-L, Casanova V, Cegarra-Escolano M, Benizri E, Rahili AM, Benchimol D, Bereder J-M. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbeck's archives of surgery*. 2015. 400: 37–48

Di Giorgio A, Iaco P de, Simone M de, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, Verdecchia GM, Ansaloni L, Macri A, Cappellini P, Ceriani V, Giorda G, Biacchi D, Vaira M, Valle M, Sammartino P. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer. *Ann. Surg. Oncol*. 2017. 24: 914–922

Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*. 1998. 69: 103–108

Eisenkop SM, Spirtos NM, Lin W-CM. "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol. Oncol*. 2006. 103: 329–335

Eltabbakh GH, Goodrich S. Update on the treatment of recurrent ovarian cancer. *Womens Health (Lond Engl)*. 2006. 2: 127–139

Erdlenbruch B, Nier M, Kern W, Hiddemann W, Pekrun A, Lakomek M. Pharmacokinetics of cisplatin and relation to nephrotoxicity in paediatric patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 2001. 57: 393–402

Fagotti A, Costantini B, Petrillo M, Vizzielli G, Fanfani F, Margariti PA, Turco LC, Piovano E, Scambia G. Cytoreductive surgery plus HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a case-control study on survival in patients with two year follow-up. *Gynecol. Oncol.* 2012. 127: 502–505

Giovanella BC, Stehlin JS, JR, Morgan AC. Selective lethal effect of supranormal temperatures on human neoplastic cells. *Cancer Res.* 1976. 36: 3944–3950

Goodman MD, McPartland S, Detelich D, Saif MW. Chemotherapy for intraperitoneal use. *Journal of Gastrointestinal Oncology.* 2016. 7: 45–57

Halkia E, Spiliotis J. The role of cytoreductive surgery and HIPEC in epithelial ovarian cancer. *Journal of B.U.ON. : official journal of the Balkan Union of Oncology.* 2015. 20 Suppl 1: S12-28

Hall M, Rustin G. Recurrent ovarian cancer: when and how to treat. *Current oncology reports.* 2011. 13: 459–471

Harter P, Du Bois A, Hahmann M, Hasenburg A, Burges A, Loibl S, Gropp M, Huober J, Fink D, Schröder W, Muenstedt K, Schmalfeldt B, Emons G, Pfisterer J, Wollschlaeger K, Meerpohl H-G, Breitbach G-P, Tanner B, Sehouli J. Surgery in recurrent ovarian cancer. *Annals of surgical oncology : an oncology journal for surgeons ; the official journal of the Society of Surgical Oncology.* 2006. 13: 1702–1710

Helm CW. The role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer. *Oncologist.* 2009. 14: 683–694

Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefler R, Lentz SS, Levine EA, Loggie BW, Metzinger DS, Miller B, Parker L, Spellman JE, Sugarbaker PH, Edwards RP, Rai SN. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2010. 20: 61–69

Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000. 19: 3–10

Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, Homesley HD, Creasman WT, Berman M, Ball H, Berek JS. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994. 170: 974-9; discussion 979-80

Hotouras A, Desai D, Bhan C, Murphy J, Lampe B, Sugarbaker PH. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Patients With Recurrent Ovarian Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2016. 26: 661–670

Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, Green M. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann. Intern. Med*. 1982. 97: 845–851

Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2015. 41: 1578–1589

Jänicke F. 1992. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. - PubMed - NCBI. Verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1394042> (Zugriffsdatum: 12.08.2015)

Jones RB, Collins JM, Myers CE, Brooks AE, Hubbard SM, Balow JE, Brennan MF, Dedrick RL, DeVita VT. High-volume intraperitoneal chemotherapy with methotrexate in patients with cancer. *Cancer Res*. 1981. 41: 55–59

Kloft C, Appelius H, Siegert W, Schunack W, Jaehde U. Determination of platinum complexes in clinical samples by a rapid flameless atomic absorption spectrometry assay. *Ther Drug Monit.* 1999. 21: 631–637

Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose escalation methods in phase I cancer clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. 101: 708–720

Leinwand JC, Bates GE, Allendorf JD, Chabot JA, Lewin SN, Taub RN. Body surface area predicts plasma oxaliplatin and pharmacokinetic advantage in hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2013. 20: 1101–1104

Liu J, Cristea MC, Frankel P, Neuhausen SL, Steele L, Engelstaedter V, Matulonis U, Sand S, Tung N, Garber JE, Weitzel JN. Clinical characteristics and outcomes of BRCA-associated ovarian cancer: genotype and survival. *Cancer Genet.* 2012. 205: 34–41

Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1990. 25: 389–394

Los G, van Vugt MJ, Pinedo HM. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *British journal of cancer.* 1994. 69: 235–241

Manzanedo I, Pereira F, Perez-Viejo E, Serrano A, Hernandez-Garcia M, Martinez-Torres B, Rihuete-Caro C, Calzas J, Cueto M. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with primary or secondary cytoreductive surgery in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *Minerva ginecologica.* 2017. 69: 119–127

Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Ann. Med.* 1996. 28: 293–296

Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Semin. Oncol.* 1998. 25: 356–360

Markman M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of ovarian cancer: A critical need for an evidence-based evaluation. *Gynecol. Oncol.* 2009. 113: 4–5

Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, Sickel J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2001. 19: 1001–1007

Massari R, Barone M, Basilico R, Carella C, Colasante A, Tursi M de, Filippone A, Guetti L, Mani A. Peritonectomy and hyperthermic chemotherapy in patients with advanced or recurrent epithelial ovarian cancer. *Minerva chirurgica.* 2014. 69: 17–26

Meyn RE, Corry PM, Fletcher SE, Demetriades M. Thermal enhancement of DNA damage in mammalian cells treated with cis-diamminedichloroplatinum(II). *Cancer Res.* 1980. 40: 1136–1139

Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann. Surg. Oncol.* 2003. 10: 463–468

Norquist B. 2016. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. Verfügbar unter <http://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2479125> (Zugriffsdatum: 8.6.2017)

Oberaigner W, Minicozzi P, Bielska-Lasota M, Allemani C, Angelis R de, Mangone L, Sant M. Survival for ovarian cancer in Europe: the across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol.* 2012. 51: 441–453

Pan L-Y, Jin Y, Huang H-F, Shen K, Wu M, Lang J-H. [Treatment opportunity and strategy for recurrent ovarian cancer]. *Ai Zheng*. 2003. 22: 1188–1192

Roviello F, Roviello G, Petrioli R, Marrelli D. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2015. 95: 297–305

Royer B. Improvement in intraperitoneal intraoperative cisplatin exposure based on pharmacokinetic analysis in patients with ovarian cancer. Verfügbar unter <http://www.worldcat.org/title/improvement-in-intraperitoneal-intraoperative-cisplatin-exposure-based-on-pharmacokinetic-analysis-in-patients-with-ovarian-cancer/oclc/711259590> (Zugriffsdatum: 06.03.2016)

Royer B, Delroeux D, Guardiola E, Combe M, Hoizey G, Montange D, Kantelip J-P, Chauffert B, Heyd B, Pivot X. Improvement in intraperitoneal intraoperative cisplatin exposure based on pharmacokinetic analysis in patients with ovarian cancer. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2008. 61: 415–421

Sehouli J, Stengel D, Oskay-Oezcelik G, Zeimet AG, Sommer H, Klare P, Stauch M, Paulenz A, Camara O, Keil E, Lichtenegger W. Nonplatinum topotecan combinations versus topotecan alone for recurrent ovarian cancer: results of a phase III study of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008. 26: 3176–3182

Spiliotis J, Halkia E, Bree E de. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-current perspectives. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2016. 23: e266-75

Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res*. 1980. 40: 253–255

Tan D, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S, Ardern-Jones A, Norman A, Kaye SB, Gore ME. "BRCAness" syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial

ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26: 5530–5536

Tanner EJ, Leitao MM, Garg K, Chi DS, Sonoda Y, Gardner GJ, Barakat RR, Jewell EL. The role of cytoreductive surgery for newly diagnosed advanced-stage uterine carcinosarcoma. *Gynecologic oncology.* 2011. 123: 548–552

van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, Bokkel Huinink WW ten, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 1998. 34: 148–154

Van der Speeten, K, Govaerts K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics of the perioperative use of cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2012. 2012: 378064

Van der Speeten, K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J.* 2009. 15: 216–224

Vencken PM, Kriege M, Hoogwerf D, Beugelink S, van der Burg, M E L, Hooning MJ, Berns EM, Jager A, Collée M, Burger CW, Seynaeve C. Chemosensitivity and outcome of BRCA1- and BRCA2-associated ovarian cancer patients after first-line chemotherapy compared with sporadic ovarian cancer patients. *Ann. Oncol.* 2011. 22: 1346–1352

Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen, René H M, van der Burg, Maria E L, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart, Gavin C E, Pecorelli S, Reed NS. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010. 363: 943–953

Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2008. 15: 2426–2432

Verwaal VJ, van Ruth S, Bree E de, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FAN. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003. 21: 3737–3743

Wang PH, Yuan CC, Shyong WY, Chiang SC, Chao JY, Yen MS, Ng HT. Optimal debulking surgery is an independent prognostic factor in patients with FIGO IIIC primary epithelial ovarian carcinoma. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2000. 63: 220–225

Witkamp AJ, Bree E de, van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat. Rev*. 2001. 27: 365–374

Wolf P. 2015. Lokale Hyperthermie, Ganzkörperhyperthermie, Komplementärmedizin, TCM: Themen des Internationalen Hyperthermie-Kongress´ 2015 in Deutschland. Verfügbar unter <https://hyperthermia-centre-hannover.com/de/lokale-hyperthermie-ganzkorperhyperthermie-komplementarmedizin-tcm-themen-des-internationalen-hyperthermie-kongress-2015-in-deutschland/> (Zugriffsdatum: 12.08.2015)

Yan TD, Cao CQ, Munkholm-Larsen S. A pharmacological review on intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancy. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2010. 2: 109–116

Zang R, Zhang Z, Chen J. [Cytoreductive surgery in the management of stage IV epithelial ovarian cancer]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000. 35: 197–199

Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, Ruehs H, Keyver-Paik MD, Rudlowski C, Weber S, Kiefer N, Poelcher ML, Thiesler T, Rostamzadeh B, Mallmann M, Schaefer N, Permantier M, Latten S, Kalff J, Thomale J, Jaehde U, Kuhn WC. HIPEC ROC I; *International journal of cancer*. 2015. 136: 699–708

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich einigen Menschen danken, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit für mich nicht möglich gewesen wäre.

Als erstes möchte ich meinen Doktorvater PD Dr. Oliver Zivanovic erwähnen für die freundliche, fachliche Betreuung und Ermöglichung dieser Arbeit, sowie meine Betreuerin Dr. Alina Abramian.

Ich wurde in allen Phasen der Arbeit wissenschaftlich betreut und mir wurde mit Rat und Tat zur Seite gestanden.

Ein weiterer Dank gilt dem Direktor der Universitätsfrauenklinik Bonn, Herrn Univ.-Prof. Dr. Walther Kuhn.

Des Weiteren bin ich allen Mitarbeitern der Klinischen Pharmazie Bonn einen Dank schuldig. Ich wurde im Labor herzlich willkommen geheißen und fand bei Fragen immer jemanden, der ein offenes Ohr für mich hatte.

Ein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Ulrich Jaehde und Maximilian Kullmann für die Hilfe bei der Auswertung der pharmakokinetischen Daten.

Zum Schluss möchte ich mich bei meinen Eltern und vor allem meinem Lebenspartner Nicolai für deren unendliches Verständnis, Motivation und den großen Rückhalt bedanken. Für das Korrekturlesen und die liebevolle Unterstützung bedanke ich mich bei Inge und Joachim.