

I. Chemotherapie maligner Ovarialtumoren

Leiter: H. Limburg, Homburg/Saar

Wenn man versuchen will, den etwaigen Wert einer teilweise umstrittenen und in ihrem vollen Effekt so schwer zu übersehenden Behandlung wie der Chemotherapie maligner Ovarialtumoren frei von subjektiver Beeinflussung abzuklären, so ist zunächst eine einwandfreie Stadieneinteilung des Tumors vor Beginn der Behandlung unerlässlich. Kottmeier (Stockholm) hob hervor, daß sich gerade beim Ovarialmalignom die TNM-Klassifikation der UICC (1966), die anlässlich der Explorativlaparotomie erfolgt, als exakter für statistische Zwecke erwiesen habe als die bekannte Einteilung der FIGO nach 4 Stadien (Tabelle 1). Unsicherheiten ergeben sich auch aus der Schwierigkeit der histologischen Klassifizierung. Bei Berücksichtigung sämtlicher Tumortypen des Ovariums kommt man auf insgesamt 17 histologisch unterschiedliche Tumorarten mit zum Teil 4—6 Untergruppen, deren Diagnostik an die Qualität des untersuchenden Histologen höchste Ansprüche stellt. Ihr Malignitätsindex liegt nach verschiedenen Angaben zwischen 5 und 15% (R. Meyer, E. Novak). Unter ihnen geben die sogenannten Grenzfälle der

Tabelle 1. *TNM-Klassifikation der Ausbreitungsstadien des Ovarialcarcinoms nach dem Vorschlag der UICC (1966)*

<i>N</i>	<i>Regional Lymph Nodes</i>	<i>TP-Extent of Primary Tumour</i>
NX	As it is impossible to assess the pelvic lymph nodes NX will be used permitting eventual addition of histological information thus: NX— or NX+.	TP1 Tumour involving one ovary which remains mobile. TP2 Tumour involving both ovaries, both of which remain mobile. TP3 Tumour extending into the uterus or Fallopian tubes. TP4 Tumour extending to other surrounding anatomical structures.
<i>M</i>	<i>Distant Metastases</i>	<i>Note:</i> No regard is paid to the presence of ascites.
M0	No distant metastases.	
M1	Implantation or metastases are present.	
	M1a In the true pelvis only.	
	M1b Within the peritoneal cavity including the omentum, small intestine, mesentery, liver or other viscera.	
	M1c Outside the peritoneal cavity.	

Malignität (borderline cases), d. h. proliferierende Cystadenome oder Papillome mit kontinuierlichem Wachstum in den Bereich der sie umgebenden Organe den häufigsten Anlaß zur malignen Fehldiagnose. Ihre Gruppierung unter die echten Ovarialmalignome verbessern viele Statistiken der Fünfjahresheilung und erklären sogenannte Wunderheilungen. Eine weitere Möglichkeit zur statistischen Verschönerung bieten die dysontogenetischen Tumoren des Keimepithels, speziell die Granulosazelltumoren. Es handelt sich hierbei zweifellos um echte Carcinome. Ihre Diagnose ist, insbesondere bei der cylindromatösen Form, nicht leicht. Ihre relativ günstige Prognose ist bekannt. Sie gehören aber nicht oder nur als Sondergruppe in die Heilungszahlen des Ovarialmalignoms. Die histologischen Befunde ändern natürlich nicht die T-Klassifikation. Es hat sich aber als zweckmäßig erwiesen zur Vermeidung allzu kleiner Gruppen folgende von der UICC vorgeschlagene histo-pathologische Definitionen vorzunehmen:

G_1 = Tumor mit geringerer potentieller Malignität, z. B. seröse oder mucinöse oder sogenannte endometrioiden (hochdifferenzierte) Carcinome.

G_2 = Überwiegend undifferenzierte, solide anaplastische Carcinome.

Tumoren des Keimepithels einschließlich der Disgerminome sollten gesondert aufgeführt werden. Grenzfälle sollten nicht in eine Carcinomstatistik einbezogen werden.

Unter den Referenten waren 2 Gruppen mit unterschiedlichem therapeutischem Vorgehen zu unterscheiden, solche mit der herkömmlichen mehr oder weniger willkürlichen Anwendung der Cytostatica und die Therapeuten mit gezielter Chemotherapie nach vorheriger Sensibilitätstestung. Schon die erstgenannte Gruppe konnte über erhebliche Verbesserung der Heilungsergebnisse berichten, wenn auch die vorgenannte TNM-Klassifikation und besondere Berücksichtigung der histologischen Tumortypen retrospektiv nicht bei allen Fällen durchgeführt werden konnte. Fast alle Autoren verfügten über eine ähnliche Zusammensetzung ihres Krankengutes mit rund 75—80% der Gruppen III und IV (nach FIGO-Klassifikation) oder IV M Ib und C der TNM-Klassifikation. Unter 171 überwiegend serösen und mucinösen Carcinomen der Ausbreitungsgrade III und IV (FIGO) sah Franz bei Behandlung mit ausgehnter Operation und Trenimon in hohen Dosen nach 2 Jahren noch eine Überlebenszeit von 30% der Patienten, nach 5 Jahren eine solche von 14%.

Frischkorn (Göttingen) berichtete über ein im Jahre 1965 ange-laufenes cooperatives Programm mit einem Patientengut von insgesamt 600 Patientinnen aus 18 verschiedenen Kliniken mit dem Ziel, die Behandlung von Ovarialcarcinomen mit Endoxan hinsichtlich eines Erfolges zu untersuchen. Hierbei wurde auch vorgeschlagen, beginnende Stadien prophylaktisch in alternierenden Reihen zu behandeln. Dieser Vorschlag

stieß auf Widerstand, weil geltend gemacht wurde, daß man einmal frühe Stadien nicht unnötig mit einem so differenten Mittel prophylaktisch behandeln dürfe, und zum anderen, daß man fortgeschrittenen Fällen das Endoxan nicht im Interesse einer alternierenden Reihe vorenthalten dürfe. Rund 200 der Patientinnen wurden im Rahmen der alternierenden Reihe erfaßt, wobei allerdings die behandelten sich zu den unbehandelten wie 2:1 verhielten. Alle fortgeschrittenen Fälle vom Stadium II an wurden grundsätzlich mit Endoxan behandelt. Da die Mitarbeit der einzelnen Kliniken über die ganze Berichtszeit unterschiedlich war und teilweise immer seltener über das weitere Ergehen der Patientinnen berichtet wurde, entspricht das zusammengetragene Material hinsichtlich seiner Zusammensetzung nicht strengen statistischen Forderungen. In der alternierenden Reihe waren zwischen den prophylaktisch Behandelten und den Nichtbehandelten keine signifikanten Differenzen hinsichtlich der Überlebenszeit festzustellen. In der Gruppe der fortgeschrittenen und damit obligatorisch behandelten Fälle überlebten vergleichsweise 29%. Es handelte sich hierbei jedoch nicht um Fünfjahresheilungen.

Der Wert eines exakten statistischen Bearbeitung des Krankengutes einer Klinik zeigte sich an dem Bericht von Maass und Lau aus der Hamburger Universitäts-Frauenklinik über 210 Fälle von Ovarialcarcinomen der Jahre 1960—1970. Das Behandlungsprinzip bestand in einer Totalexstirpation des Uterus mit beiden Anhängen, bei ausgedehnten Fällen möglichst mit weitgehender Entfernung der Tumoren und Omentektomie. In den meisten Fällen wurde eine intensive Nachbestrahlung des kleinen Beckens, gegebenenfalls auch mit Oberbauchfeld vorgenommen. Cytostatisch wurde überwiegend, aber nicht ausschließlich Endoxan verwendet, und zwar im Anschluß an die Primärbehandlung eine intermittierende Stoßtherapie möglichst alle 4 Wochen mit 25—30 mg/kg Körpergewicht. Später erfolgte ein Übergang auf orale Behandlung. Die Überlebensrate betrug insgesamt nach 5 Jahren und mehr 35% aller Fälle, d. h. 50 unter 140 Fällen. Unter Berücksichtigung des histologischen Befundes zeigten die mucinösen Cystadenocarcinome (17 Fälle) mit 77% (10 Fälle) eine Überlebenszeit von 5 Jahren und mehr. Es folgten die serösen, papillomatösen Cystadenocarcinome mit 57%, die Tumoren des Keimepithels (Granulosazellcarcinome und Disgerminome) mit 40%, die Adenocarcinome mit 27,8% und die soliden, anaplastischen Carcinome mit der bekanntermaßen schlechtesten Prognose. Nur 1 von 8 Fällen überlebte 3 Jahre. Bei Berücksichtigung der TNM-Stadien zeigten sich zusammengefaßt 78 Fälle der Gruppen T1, T2, T3, M1a mit einer Überlebenszeit von 5 Jahren und länger bei 66% (41 unter 62 Fällen). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Operation und Bestrahlung sowie zusätzlicher Cytostatica-Therapie. In den schlech-

testen Stadien T4, M1b und M1c ergab sich unter Operation, Bestrahlung und Cytostatica bei 31 Fällen nur eine Überlebenszeit von 27,8% von 5 und mehr Jahren. Alleinige Cytostatica-Anwendung nach Probelaaparotomie bei 40 Fällen zeigte nach 3 Jahren noch eine Überlebenszeit von 11,45%, nach 4 Jahren 3,45%, nach 5 Jahren 0%. Besonders deutlich zeigte sich an den Überlebensraten dieses Krankengutes, daß die Lebenserwartung bei denjenigen Patientinnen größer war, die auf die Behandlung direkt unter Beobachtung ansprachen. Unter Zusammenfassung aller 140 Fälle, die allein oder zusätzlich cytostatisch behandelt wurden, zeigte sich eine eindeutige Reduktion der Überlebensrate bei denjenigen Frauen, die unter der Therapie eine Progredienz aufwiesen (69 Fälle). Von dieser Gruppe überlebten nur 2 mehr als 3 Jahre. In der anderen Gruppe von 71 Fällen hingegen überlebten 50 von 67 Patientinnen mehr als 3 Jahre und 30 von 60 mehr als 5 Jahre.

Frau Professor *Netchajeva* berichtete über die Behandlung des Ovarialcarcinoms unter 533 Patientinnen des Institutes für Onkologie in Leningrad/USSR. Mehr als 80% der Kranken befanden sich im III. und IV. Stadium des Ausbreitungsgrades (FIGO) oder hatten Rezidive. Die Chemotherapie erfolgte überwiegend in Verbindung mit dem chirurgischen Eingriff und mit Bestrahlung, in einer Reihe von Fällen, insbesondere bei inoperablen und inkurablen Patientinnen, als selbständige Behandlungsmethode. Es wurden insbesondere folgende Cytostatica verwendet: Thiotepa mit einer primär günstigen Wirkung am Kranken von 71%, Cyclophosphat mit 69,5% und Etymidin mit 70,9%. Am deutlichsten sprachen die malignen, serösen Flimmerepithelcysten des Ovars auf Chemotherapie an. Pseudomucinöse Ovarialcarcinome waren sehr viel weniger empfindlich. Disgerminome erwiesen sich als hochempfindlich für Cyclophosphat (Endoxan) ebenso maligne Granulosazelltumoren. Letztere reagierten bei einzelnen Kranken besser nach vorausgegangener Oestrogen Therapie. Es wurde besonderer Wert auf eine individualisierte Behandlung jedes einzelnen Patienten gelegt. Eine Analyse der Resultate bei Patientinnen mit komplexer Behandlung bösartiger Ovarialtumoren unter Einbeziehung der Chemotherapie ergab, daß diese in größerer Anzahl und länger lebten als solche, bei denen keine Chemotherapie angewandt wurde. Die Anwendung der Chemotherapie unter ambulanten Bedingungen wurde voll befürwortet. Als Voraussetzung hierfür ist die Organisation der ärztlichen Kontrolle über die Behandelten und die Gewähr einer rechtzeitig detaillierten Bluttransfusion und Leuko-Thrombocytenbestimmung auch ambulant (Vortrag erscheint ausführlich a. a. O.).

Spechter (Landshut) zeigte einen grundsätzlich anderen Weg der konventionellen Chemotherapie auf. Da nach seiner Ansicht die primäre radikale operative Therapie des Ovarialcarcinoms in den meisten Fällen

illusorisch ist, empfiehlt er zunächst bei unbeweglichen infiltrierenden und mit der Umgebung verbackenen Tumoren lediglich Probeexcisionen durchzuführen und sofort 200—400 γ Trenimon in 100—200 ml Periston N verdünnt in die Bauchhöhle einzugeben. Er beginnt dann mit der parenteralen Applikation von Cytostatica unter Bevorzugung von Endoxan 200 mg täglich intravenös. Unter dieser Behandlung stellte er nach Wochen bis Monaten Tumorverkleinerungen und gelegentlich geradezu drastische Regressionen fest. In einem symptomlosen und befundarmen Intervall sollte dann relaparotomiert und möglichst radikaloperiert werden. Nach dieser zweiten Operation gab er 6—8 Wochen lang täglich 100—150 mg Endoxan peroral und setzte dann 4—6 Wochen aus, um erneut zu beginnen. Bei ungenügender Möglichkeit der Entfernung der Tumoren wurde entweder die Chemotherapie kontinuierlich fortgesetzt oder gezielt bestrahlt. Durch Wechsel des Cytostaticums hat er keine eindeutigen Erfolge erzielen können, wenn die Tumormassen primär nicht auf Endoxan ansprechen. Die hochdosierte Endoxanstoßbehandlung hat er nach einigen Versagern und vor allen Dingen wegen der erheblichen Nebenwirkungen wieder verlassen. Der Bericht von Spechter wurde von Pfeleiderer aus dem gleichen Arbeitskreis der Universitäts-Frauenklinik Tübingen mit Zahlen ergänzt. Unter 385 Frauen mit primären Ovarialcarcinom befanden sich 199 im Stadium III (FIGO) und 44 im Stadium IV (mit Metastasen außerhalb der Bauchhöhle). Von den 44 Fällen des Stadium IV haben trotz Endoxan-Therapie, Operation und Bestrahlung nach 1 Jahr nur noch 20%, nach 2 Jahren nur noch 3% (1 Frau) gelebt. Hieraus folgt, daß sich Metastasen außerhalb des Bauchraums nach Erfahrung der Tübinger Frauenklinik nicht mit Endoxan beeinflussen lassen. Im Stadium III hingegen hat sich die Dreijahresheilung an dem gesamten Beobachtungsgut von 4% früherer Jahre auf 16% verbessern lassen, die Fünfjahresheilung von 3% auf 10% gebessert. Diese Verbesserung wird insbesondere der Chemotherapie (vorwiegend Endoxan) zugeschrieben. Unter dem Eindruck der oft erheblichen Störung des Allgemeinbefindens hat die Tübinger Klinik seit 1967 auf die Bestrahlung verzichtet. Gegen die Notwendigkeit einer Endoxan-Dauertherapie bis zum Lebensende spricht das Auftreten von schweren Cystitiden und Blasenblutungen, die in 2 Fällen zum Tode geführt haben.

Von der 2. Gruppe der Therapeuten mit gezielter Chemotherapie nach vorheriger Sensibilitätstestung berichtete als erster Dendy (University Department of Radiotherapeutics, Cambridge/U. K.). Er stellte an den Anfang seiner Ausführungen die These, daß unglücklicherweise bisher Untersuchungen über die Biologie und das Verhalten von Tumorzellen lediglich an solchen menschlichen Tumoren bzw. Tiertumoren angestellt worden sind, die lange Zeit, d. h. viele Jahre in Dauerkulturen erhalten wurden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in bezug auf die

menschliche Tumorbiologie durchaus unbefriedigend. Glücklicherweise besteht heute die Möglichkeit solche Untersuchungen an frischkultivierten menschlichen Tumoren auszuführen. Die Prüfung der *in vitro*-Sensibilität frischkultivierter menschlicher Tumoren eröffnet die Möglichkeit einer neuen systematischen Chemotherapie auf der Basis folgender Überlegungen:

1. Tumorzellen gleicher Herkunft von verschiedenen Patientinnen sind grundsätzlich verschieden in ihrer biochemischen Reaktion.

2. Die individuelle biologische Reaktion bleibt in Kurzzeitkulturen erhalten. Sie verlieren allerdings diese Fähigkeit, wenn die Kulturen zu Dauerstämmen weiter wachsen.

3. Die Reaktion der verschiedenen Gewebe auf ein Spektrum von Cytostatica ist daher immer unterschiedlich. Aus Gründen der notwendigen klinischen Entscheidung in kürzester Zeit hat Dendy daher seine Arbeitshypothese auf folgende Formel gebracht:

1. Die Präparation von Kurzzeitkulturen von jedem menschlichen Tumorgewebe.

2. Die *in vitro*-Prüfung der Sensibilität der Zellen auf ein größeres Spektrum von Cytostatica.

3. Einen Therapieplan nach dem Ergebnis der Sensibilitätsprüfung.

Es wurde die Technik der Trypsinierungsmethode von Dulbecco und Vogt in der Modifikation von Limburg und Krahe angewandt, die gerade beim Ovarialcarcinom eine hohe Rate von erfolgreichen Kulturen ergab. Als Ergebnis der individuellen Testung zeigte sich, daß eine Reihe von Kulturen auf mehrere Cytostatica, einige nur auf 1—2 Cytostatica reagierten, während sich bei einer dritten Gruppe eine völlige Resistenz gegen sämtliche getesteten Mittel nachweisen ließ. Es wurden bisher 480 Kulturen von tumorkranken Patienten auswärtiger Kliniken vorgenommen, wobei beim Ovarialcarcinom eine Angehrate von 70%, bei allen anderen Tumortypen von 57% erreicht werden konnte. Bisher konnten nur 24 Patientinnen mit ausgedehntem Ovarialcarcinom erfaßt werden, hiervon 15 im Stadium IV und 23 mit Metastasen außerhalb des kleinen Beckens. 9 dieser Patientinnen leben noch nach gezielter Chemotherapie, hiervon 8 in einem Zeitraum von 300 bis über 500 Tagen. In einem früheren Patientenkollektiv des gleichen Ausbreitungsgrades von Ovarialcarcinom überlebte von 19 Patientinnen keine die 300-Tagesgrenze.

Trenimon und Endoxan waren für eine größere Zahl von Patientinnen zweifellos sehr wertvoll, aber die Verwendung anderer Cytostatica in der Gruppe war gleichfalls von Wert. Dendy kommt zu dem Schluß, daß ein vorsichtiger Optimismus bei den vorhandenen Resultaten durchaus am Platze ist und daß der *in vitro*-Test klinisch von größtem Wert sein kann. Gewissen Schwierigkeiten bei der Austestung von Tumoren der Patientinnen auswärtiger Krankenhäuser dürfen dabei nicht übersehen

werden. Ein besonderes Ergebnis dieser Untersuchungen verdient noch Beachtung. In bis zu 10% der durchgeführten Teste zeigten die Tumorzellen eine besondere Stimulierung ihres Wachstums durch die Zugabe von Prednisolon. Sie wuchsen besser als die Zellen in den Kontrollkulturen. Dieser Befund kann zu dem Schluß führen, daß bei tumorkranken Patienten eine Prednisolon-Behandlung unter Umständen kontraindiziert sein kann, weil durch sie eine besondere Stimulation des Tumoreidens möglich ist.

Nach der gleichen Methode arbeitet auch Tanneberger (Berlin-Buch). In seinem Material der Kultivierung von 621 menschlichen Tumoren spielten Ovarialcarcinome offenbar nur eine untergeordnete Rolle. Die Testung gelang in 34% der Fälle. 61,3% der Kulturen reagierten auf Vinblastin, Trenimon erwies sich mit 37% der Fälle als wirksam. Empfindlichkeit gegenüber Antimetaboliten wurden in einem weitaus geringeren Prozentsatz (unter 20%) beobachtet. Bemerkenswert war, daß 16,2% der Kulturen auf keine der geprüften Substanzen reagierten. Tanneberger vertritt die Ansicht der unbedingten Notwendigkeit einer individuellen Tumorthherapie. In vitro-Modelle sind hierbei grundsätzlich ein brauchbarer Ansatzpunkt für die Lösung der Problematik. Ihre Ergebnisse für die therapeutische Praxis sind auf jeden Fall besser als die willkürliche Festlegung des Therapieweges. Insbesondere scheint bereits eine hohe Sicherheit bei der Eliminierung therapieresistenter Fälle gegeben.

Limburg berichtete über die 1964 entwickelte Originalmethode der Auspflanzung menschlicher Krebsgewebe in vitro und deren Testung gegen Cytostatica. Die hohe Zahl von 94% in vitro ausgewachsener Ovarialcarcinome wurde kürzlich auch von Spitzbarth und Mitarbeitern aus der Leipziger Frauenklinik publiziert. Es kann nicht immer zum Nutzen des krebserkrankten Patienten sein, wenn ohne Rücksicht auf die starke immunsuppressive Wirkung der meisten Cytostatica und ohne Anhaltspunkte für die Sensibilität im Einzelfall laufend höhere therapeutische Konzentrationen empfohlen werden, selbst nicht mit Hilfe sogenannter „Life Islands“. Die Bedingungen mögen bei den verschiedenartigen menschlichen Tumoren sehr verschieden aussehen und Vortestungen nicht immer möglich sein. Sie gelingen aber praktisch bei allen soliden, steril entnommenen Humantumoren sowie bei Ascites und Pleuraergüssen mit einer Angehrate von 80—94%. Die pratherapeutischen Vortestungen von 85 Ovarialcarcinomen zeigten folgende völlig individuell verschiedenartige Ergebnisse ohne jede Abhängigkeit vom histologischen Tumortyp und Ausbreitungsgrad: Empfindlichkeit bei Velbe in 85%, Proresid 80%, VM 26 (Podophyllinderivat) 80%, Endoxan 36%, Trenimon 36%, Thiotepa 14%, Norgestrel 30%, Depostat (17 Alphanorhydroxyprogesteroncapronat) 16% (Tabelle 2).

Tabelle 2. *Primäre Resistenz und Empfindlichkeit von Ovarialcarcinomen unterschiedlicher Histologie und Ausbreitungsgrade im Chemotherapieresistenztest gegen einige Cytostatica*

Cytostaticum	Resistent	Sensibel	Teste insgesamt
Velbe (E. Lilly)	13 (15%)	72 (85%)	85
Proresid (Sandoz)	16 (20%)	70 (80%)	86
VM 26 Sandoz	13 (20%)	40 (80%)	53
Endoxan (Asta)	56 (64%)	29 (36%)	85
Thio Tapa (Lederle)	70 (86%)	11 (14%)	81
Methotrexat (Lederle)	69 (88%)	8 (12%)	77
Trenimon (Bayer)	55 (64%)	30 (36%)	86
Progesteron (Schering)	27 (84%)	5 (16%)	32
Norgestrel (Schering)	20 (70%)	7 (30%)	27

Absolute primäre Resistenz der Ovarialcarcinome gegen alle getesteten Cytostatica bestand in 5% der Fälle. Diese Aussage der individuellen Resistenz bzw. Empfindlichkeit vor Behandlungsbeginn war für die Kasuistik deshalb von besonderer Bedeutung, weil sich unter dem erfaßten Krankengut von 100 primären Ovarialcarcinomen 81% im Stadium T4 (d. h. mit Oberbauch- und Fernmetastasen) befanden. Die Stadien wurden sämtlich durch Laparotomie vor Behandlungsbeginn festgelegt. Die primäre Behandlung bestand bei operablen Fällen in möglichst radikaler Tumorchirurgie, in den Stadien III und IV in Teilresektionen zur Gewinnung von Material für die Testung. Die anschließende intensive Chemotherapie nach dem Testergebnis wurde seit 1965 immer als intravenöse Stoßbehandlung, wenn angezeigt in Kombination von Alkylatien und Mitosehemmern oder in letzter Zeit mit Progesteronderivaten vorgenommen. Wenn auch in einer Reihe von Fällen Rückbildung und sekundäre Operabilität primär inoperabler Tumoren beobachtet werden konnte, so hat sich doch die klinische Erfahrung bestätigt, daß das Schicksal der Erkrankten sich im Oberbauch entscheidet.

Mit der gezielten Chemotherapie konnte zunächst in fast allen Fällen eine klinisch objektivierbare Rückbildung des Tumorgeschehens erreicht werden. Doch zeigte sich in sehr unterschiedlichen Zeiträumen unter der Behandlung plötzlich Verschlechterung des Zustandes und erneute Progredienz als Ausdruck einer sekundären Resistenz gegen das oder die verwendeten Cytostatica. Dieser Resistenzwechsel ist aus der theoretischen Krebsforschung lange bekannt. Man findet auch im Tierexperiment, daß sich nach anfänglicher Wachstumshemmung Linien von Tumorzellen entwickeln können, gegen die der verwendete Hemmstoff völlig wirkungslos geworden ist (Lettré). Sekundäre Resistenz kann sich bereits

von der 4. Woche nach Beginn der Behandlung an einstellen, sie kann aber auch erst nach 1—2 Jahren oder länger in Erscheinung treten. Erneute Testung nach der second-look-Operation ergibt dann ein völlig anderes Sensibilitätsspektrum, nach welchem weiter therapeutisch vorgegangen werden kann. Schließlich kann es zur völligen Resistenz gegen sämtliche zur Verfügung stehende Cytostatica kommen. Auch durch Erhöhung der Dosierung wie z. B. bei Cyclophosphamid in Stoßtherapie von 50 und mehr mg/kg Körpergewicht gelingt es dann nicht, die Resistenz zu durchbrechen.

Die Wirkung einer Chemotherapie auf die Überlebensrate läßt sich statistisch nur am gleichen Kollektiv eines histologisch definierten Tumortyps im ausgedehnten Stadium erfassen. Hierzu diente das undifferenzierte, anaplastische Ovarialcarcinom der Gruppe IV mit der schlechtesten Prognose aller Ovarialmalignome überhaupt. In der vorliegenden Tabelle wurde die mittlere Überlebenszeit in Tagen bei der selektiven Chemotherapie nach Resistenztestung bei 28 Patientinnen — 14 Patientinnen ohne Chemotherapie und 15 mit konventioneller Chemotherapie ohne Resistenzprüfung gegenübergestellt. Außer der Explorativlaparotomie und Teilresektion zur Diagnostik hatten die Patientinnen keine weitere Behandlung erfahren. Das cytostatische Therapiespektrum in den Gruppen ohne und mit Testung weist keine prinzipiellen Unterschiede auf. Klinisch überwiegen jedoch in der Gruppe mit selektiver Chemotherapie die extraperitonealen Fernmetastasen mit 10 Fällen gegenüber 2 bzw. 4 Fällen in den entsprechenden Vergleichsgruppen.

Die Ergebnisse zeigen einen Anstieg der mittleren Überlebenszeit bei der ungezielten Chemotherapie von 82 auf 283 Tage (71%). Alle Patientinnen dieser beiden Gruppen verstarben. Durch Anwendung der selektiven Chemotherapie nach vorheriger Resistenztestung wurde die mittlere Überlebensdauer von 282 auf 655 Tage verlängert. 8 dieser Patientinnen erlebten ausgezeichnete Remissionen, 6 von ihnen zwischen 1300 und 2200 Tagen. Der λ -Test der Überlebensraten ergibt eine statistische Signifikanz von p kleiner als 0,01 (Abb.). Am Modell des anaplastischen Ovarialcarcinoms im Stadium IV zeigt sich, daß die extrem niedrige Lebenserwartung bei diesem Tumortyp, die nach palliativer Operation und Strahlentherapie bekannt ist, durch gezielten Einsatz der Chemotherapie verbessert werden kann. Die an allen Krebsforschungszentren übliche Testung der Wirksamkeit von Cytostatica an Tiertumoren und permanenten Zellkulturen sollte in der genannten Form ihrer eigentlichen und erwünschten Aufgabe einer Vortestung am Tumorgewebe des zu behandelnden Patienten zugeführt werden. Leider fehlen heute fast überall die Voraussetzungen für eine Zusammenarbeit zwischen Theorie und Praxis (dem experimentellen Krebslaboratorium und der Klinik), und leider fehlt auch die finanzielle Unterstützung.

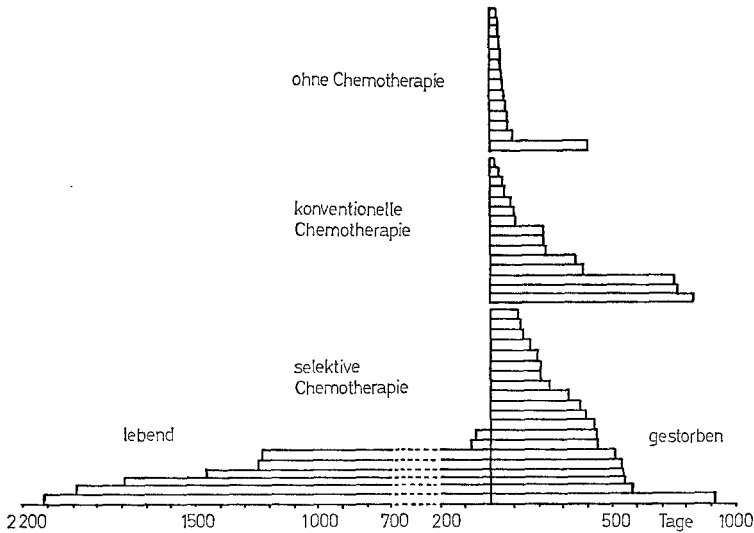


Abb. Überlebenszeiten von 43 Patientinnen mit anaplastischem, undifferenziertem Ovarialcarcinom der Ausbreitungsgruppen TP4 NXM I b-c nach konventioneller und nach gezielter Chemotherapie. Im oberen Bildteil Überlebenszeiten von 14 Patientinnen des gleichen Tumortyps und Ausbreitungsgrades ohne Chemotherapie

In der Diskussion forderte Kummert bei fortgeschrittenen Fällen ab Stadium II (Figo) eine intermittierende Stoßtherapie mit Endoxan jeweils 50—60 mg/kg Körpergewicht als Kurzinfusion mit einer Gesamtdosis bis zu 15 g. Rezidive und Progredienz wurden fast stets unter der nachfolgenden peroralen Dauermedikation beobachtet. Die Prognose auch fortgeschrittener Fälle werde wesentlich durch die Initialtherapie und weniger durch niedrig- bis mitteldosierte Dauerbehandlung bestimmt. Die Endoxan-Stoßtherapie solle in Höchstdosen über mindestens 2 bis 3 Monate durchgeführt werden. Demgegenüber wurde festgestellt, daß ultrahohe Cytostaticadosen nicht geeignet seien, an Patienten eine primäre oder sekundäre Tumoresistenz zu durchbrechen und ihre Anwendung sich in keiner Weise mit dem Tierexperiment vergleichen läßt. Es wurde auch auf die Untersuchungen von Schubert und Mitarbeiter (Medizinische Universitätsklinik Frankfurt) hingewiesen, nach welchen ultrahohe Cyclophosphamidosen von 40—100 mg/kg Körpergewicht bei soliden und lymphoretikulären Tumoren keine Verbesserung der Erfolgsquote wohl aber eine Zunahme der schädlichen Nebenwirkungen ergeben hätten. Schwach (Wien) berichtete über Erfolgsmöglichkeiten durch lokale Applikation von Trenimon in das Abdomen bei der Therapie des Genitallcarcinoms und dessen Rezidive. Hemmung des Tumorwach-

Tabelle. *Vorschlag der klinischen Anwendung von Cytostatica beim Ovarialcarcinom*

Cyto- staticum	Dauertherapie	Stoßtherapie	Lokale Applikation	Gesamtdosis
Endoxan	200 mg/die (i.v., oral)	25—30 mg/kg in 500 ml Intervall 48 h		
Trenimon	0,5 mg (oral) 2× wöchentlich	0,01—0,02 mg/kg in 500 ml Intervall 4 Tage	0,4 mg/20 ml + Procain 2% (intrapleural)	7 mg in 4 Wochen
Thio Tapa	60—45 mg/die (i.v.)	3,75—5 mg/kg in 500 ml Intervall 8 Tage		
Proresid	600—800 mg/die (oral)	35—30 mg/kg in 500 ml Intervall 48 h		21—30 g in 4 Wochen
Velbe	0,1—0,3 mg/die (i.v.)	1,2—3,6 mg/die in 500 ml Intervall 48—72 h		
Methotrexat	5—30 mg/die (oral)	0,5—3 mg/kg in 500 ml	0,25—0,5 mg/kg intrahecal	
Depostat	200 mg/die	400 mg/die		
VM 26		50 mg/2. Tag		

tums wurde durch intra operationem gezielt intratumoral eingebrachte Mengen von 3—4 Ampullen Trenimon erreicht, ferner bei Ascitesbildung Einbringen von ca. 4 Ampullen Trenimon gelöst in 100 cm³ Kochsalz in die freie Bauchhöhle. Die Ascitesbildung konnte hierdurch stark vermindert werden. Die überwiegende Mehrzahl der Teilnehmer war der Ansicht, daß die intravenöse Stoßtherapie mit Cytostatica der kontinuierlichen peroralen Therapie überlegen sei. Doch wurde nachdrücklich festgestellt, daß für gewisse Cytostatica wie beispielsweise die Podophyllinderivate auch eine perorale Nachbehandlung günstige Ergebnisse gewährleisten können.

Zusammenfassend wurden für die Praxis folgende Ergebnisse des Rundtischgespräches herausgestellt:

Die primäre Behandlung sollte immer in der möglichst radikalen Entfernung des Primärtumors (Totalexstirpation des Uterus und der Anhänge, Exstirpation des erreichbaren Tumorgewebes, evtl. Omentektomie) bestehen. Bei diffuser Aussaat der Carcinommassen insbesondere im Oberbauch und bei Fernmetastasen (T4 M1b—c), aber auch ohne makroskopischen Nachweis zurückgelassener Tumorreste Beginn einer Chemotherapie etwa am 8. Tag nach dem Eingriff.

a) Bei ungezielter Chemotherapie: Auswahl einer alkylierenden Substanz wie Endoxan als Stoßtherapie, bei Asciten oder Pleuraergüssen kombiniert mit intraperitonealer oder intrapleuraler Verabreichung von Trenimon (s. Therapieschema, Tabelle 3). Bei Rückgang der Leukocytenwerte auf 1000 bzw. Thrombopenie Abstoppen der Behandlung und anschließend Übergang auf ein weniger toxisches Mittel wie Proresid, VM 26 oder bei endometrioiden Carcinomen Progesteron. Zusätzlich Bluttransfusionen und Leukocytenkonzentrate, Vermeiden von Hydrocortisonderivaten. Sorgfältige Beobachtung der Patientinnen. Falls ein Rückgang klinisch objektivierbarer Tumorbildungen innerhalb von spätestens 6 Wochen nicht erfolgt oder deutliche Verschlechterung des Befundes einsetzt, Absetzen des oder der verwendeten Chemotherapeutica und versuchsweise Übergang auf andere Präparate (Mitosehemmer, Antimetabolite, Progesteron).

Nach klinischer Entlassung ambulante Weiterbehandlung durch wöchentliche intravenöse Stoßtherapie je nach Verträglichkeit, später evtl. Umstellung auf orale Behandlung für mindestens 2 Jahre. Die Frage der zusätzlichen Strahlentherapie wurde nicht im einzelnen erörtert, obgleich einige Autoren über günstige Ergebnisse mit Telecobaltbehandlung — auch in Form eines großen Oberbauchfeldes oder mit radioaktivem Gold berichteten.

b) Gezielte (selektive) Chemotherapie: Laparotomie, nach Möglichkeit mit Entfernung des gesamten Tumormaterials (wie a) oder in inoperablen Fällen eines Teiles desselben zum Ansatz des Resistenztestes. Behandlung nach Testergebnis mit der wirksamsten cytostatischen Substanz als klinische Stoßtherapie für mindestens 6 Wochen. Später Fortsetzung dieser Behandlung ambulant, evtl. anschließend perorale Behandlung. Nach sekundärer Resistenz second-look Operation, erneute Testung und Behandlung nach Testergebnis, nach Möglichkeit mit Kombination zweier für den Tumor sensibler Cytostatica unterschiedlicher Wirkungsweise (Mitosegifte, Antimetabolite, Progesteron). Ambulante perorale Therapie unter Beobachtung sowie 2—3malige klinische Aufnahme im Jahr zur Stoßtherapie für 6—8 Wochen sollte sichergestellt sein.

Obwohl die beobachteten Heilungen und verbesserten Überlebenszeiten zahlenmäßig heute noch gering sind, ergibt sich aus den bisherigen Mitteilungen verschiedener Autoren zweifelsfrei, daß die gezielte selektive Chemotherapie der bisherigen konventionellen (blinden) Chemotherapie überlegen ist. Die einzige Möglichkeit zur Verbesserung der Heilungsergebnisse bei Ovarialmalignomen wie bei ausgedehnten Krebserkrankungen überhaupt liegt in der Einrichtung von Laboratorien für chemotherapeutische Testmethoden in allen klinischen Zentren, die sich mit Krebsbehandlung befassen.