

**Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Klinikum Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Direktor: Prof. Dr.med. Klaus Friese**

**Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie  
Auswertung der zwei prospektiven Phase-II-Studien  
DOLPHIN-O und DOLPHIN-1**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

Vorgelegt von  
Ruth Ena Maria Albrecht  
aus  
München  
2006

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

**Berichterstatter:** Prof. Dr. med. Harald Sommer

**Mitberichterstatter:** Prof. Dr. med. Rolf Issels

**Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Barbara Strobl

**Tag der mündlichen Prüfung:** 12.06.2008

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	5
2	Ganzkörperhyperthermie - Grundlagen.....	6
2.1	ONCOTHERM-Hyperthermie-System WBH 2000® .....	6
2.2	IRATHERM®-2000.....	7
2.3	Wirkungsmechanismen der Hyperthermie .....	8
3	Patienten, Material und Methoden der DOLPHIN-Studien .....	9
3.1	Patienten .....	9
3.2	Studiendesign .....	11
3.3	Behandlungsprotokoll .....	12
3.3.1	Studienmedikamente und Dosierung .....	12
3.3.2	Dosisanpassung .....	13
3.3.3	Durchführung und Überwachung.....	14
3.3.4	Analgesie, Sedierung.....	15
3.3.5	Begleitende Therapie.....	15
3.3.5.1	G-CSF .....	15
3.3.5.2	5-HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten/Gluocorticoide .....	16
3.4	Zielkriterien .....	17
3.5	Statistische Auswertung .....	18
4	Ergebnisse .....	19
4.1	Altersverteilung .....	19
4.2	Onkologische Ausgangssituation .....	20
4.2.1	FIGO-Stadien bei Erstdiagnose.....	20
4.2.2	Histologie .....	20
4.2.3	Histologisches Grading .....	21
4.2.4	Vorbehandlungen .....	22
4.2.4.1	Operative Vorbehandlung, Resektionsränder.....	22
4.2.4.2	Radiatio .....	23
4.2.4.3	Chemotherapien .....	24
4.3	Ansprechraten.....	26
4.3.1	Ansprechraten im Zwischen-Staging .....	26
4.3.2	Ansprechraten nach Abschluss der Therapie .....	28
4.3.3	Progressionsfreie Zeit.....	30
4.4	Überlebensanalysen.....	31
4.4.1	Überlebensraten für das Gesamtkollektiv .....	32
4.4.2	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Studienkonzept.....	33
4.4.3	Überlebensraten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.....	34
4.4.4	Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter .....	35
4.4.5	Überlebensraten in Abhängigkeit von den Vorbehandlungen .....	36
4.5	Ganzkörperhyperthermie – Ablauf und Durchführung.....	37
4.6	Nebenwirkungen .....	39
4.6.1	Myelotoxizität .....	39
4.6.1.1	Leukozyten .....	39
4.6.1.2	Granulozyten .....	40
4.6.1.3	Thrombozyten .....	41
4.6.1.4	Hämoglobin .....	42
4.6.2	Infektionen .....	43
4.6.3	Gastrointestinale Nebenwirkungen .....	44
4.6.4	Hepatotoxizität, Nephrotoxizität .....	46

4.6.5	Alopezie .....	46
4.6.6	Pulmonale Komplikationen.....	46
4.6.7	Kardiale Komplikationen .....	47
4.6.8	Neurologische Komplikationen.....	47
4.6.9	Ototoxische Komplikationen.....	48
4.6.10	Sehstörungen .....	48
4.6.11	Hauterscheinungen, Allergien .....	48
4.6.12	Fieber.....	49
4.7	Dosisreduktion, supportive Therapie .....	49
5	Diskussion .....	51
5.1	Aktueller Stand der Literatur.....	51
5.2	Ansprechraten.....	55
5.3	Gesamtüberleben .....	57
5.3.1	FIGO-Stadium .....	57
5.3.2	Alter der Patientinnen.....	58
5.3.3	Anzahl an Vorbehandlungen .....	58
5.4	Progressionsfreie Zeit.....	59
5.5	Therapieassoziierte Nebenwirkungen im internationalen Vergleich .....	60
6	Zusammenfassung .....	64
7	Anhang .....	66
7.1	FIGO Staging for Ovarian Carcinoma .....	66
7.2	WHO-Toxizitäten nach dem CTC-Schema.....	67
8	Abkürzungsverzeichnis .....	68
9	Abbildungsverzeichnis .....	70
10	Tabellenverzeichnis.....	70
11	Literaturverzeichnis.....	71
12	Danksagung .....	75
13	Lebenslauf .....	76

## 1 Einleitung

In Deutschland erkranken pro Jahr ca. 6.000 Frauen an einem Ovarialkarzinom. Damit ist das Ovarialkarzinom die siebthäufigste Malignomerkkrankung der Frau und nach dem Mamma-  
karzinom die zweithäufigste Todesursache unter den gynäkologischen Tumoren.<sup>8</sup> Entscheidender Faktor für die Prognose ist das Tumorstadium bei der Erstdiagnose. Da derzeit noch keine effektiven Möglichkeiten der Früherkennung existieren, werden Ovarialkarzinome nur bei ca. 25 % der betroffenen Patientinnen in einem frühen Stadium (IA/IB) diagnostiziert; ihre 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 95 %.<sup>13</sup> Drei Viertel der Patientinnen weisen bei Erstdiagnose jedoch ein fortgeschrittenes Tumorstadium auf (IIB - IV). Die 5-Jahres-Überlebensraten liegen bei ihnen im FIGO-Stadium III und IV bei 15 % bis 45 %.<sup>13,45</sup> Die Primärtherapie strebt eine vollständige Entfernung des Tumorgewebes an. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die Überlebenszeit von Patientinnen mit fortgeschrittenen Karzinomen von der Größe des postoperativ in situ verbliebenen Tumorrestes abhängt.<sup>8,11,45,57</sup> Mit zusätzlicher Chemotherapie konnten - insbesondere durch die Einführung von Platinverbindungen - Morbidität und Mortalität deutlich gesenkt werden.<sup>7,44,66</sup>

Trotz intensiver Bemühungen in der Primärtherapie erleiden über 70 % der Patientinnen im weiteren Verlauf ein Rezidiv oder eine Progression der Erkrankung.<sup>6</sup> Eine kurative Behandlung ist dann in der Regel nicht mehr möglich, und die palliative Versorgung tritt in den Vordergrund. Daher gilt es, die derzeitigen Möglichkeiten zu nutzen und zu optimieren. Eine davon ist die Hyperthermie.

Zahlreiche Studien belegen, dass Hyperthermie eine Erfolg versprechende Behandlungsmethode in der Onkologie ist. So erzielte eine Kombination aus Hyperthermie und Chemotherapie bei Tumoren unterschiedlicher Entität ermutigende Behandlungsergebnisse.<sup>5,9,16,17,19,59,60,61,63,68,70</sup>

Vor diesem Hintergrund wurden an mehreren Zentren in Deutschland die beiden hier beschriebenen Studien zur Behandlung des primären (DOLPHIN-0) und rezidivierenden (DOLPHIN-1) Ovarialkarzinoms mit einer Kombination aus Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie durchgeführt.

Die Arbeit stellt die Ergebnisse der multizentrischen Phase-II-Studien vor. Von besonderem Interesse sind hierbei Ansprechraten, Rezidivfreiheit und Gesamtüberleben. Darüber hinaus untersucht die Arbeit die aufgetretenen Toxizitäten und therapieassoziierten Komplikationen.

## 2 Ganzkörperhyperthermie - Grundlagen

Die Ganzkörperhyperthermie (GKHT) dient zur systemischen Behandlung maligner Erkrankungen. Dazu wird die Körperkerntemperatur über einen Zeitraum von 90 bis 150 Minuten auf Temperaturen zwischen 41,5 °C bis 42,0 °C angehoben. Diese Spitzentemperaturen werden über einen Zeitraum von mindestens 60 Minuten aufrechterhalten.

Zur Induktion der Ganzkörperhyperthermie stehen verschiedene Methoden zu Verfügung:

- Die konvektive Technik, die vor allem in der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts angewendet wurde, beruht auf dem direkten Kontakt mit dem Heizmedium, z.B. Wasser.
- Bei der extrakorporalen Technik wird die Ganzkörperhyperthermie mittels Gefäßshunt induziert.

Beide Techniken gelten wegen der inakzeptablen Toxizitäten und der hohen Letalitätsraten weitgehend als überholt.<sup>23</sup>

- Seit den achtziger Jahren kommt deshalb vor allem die radiative Technik zum Einsatz; d.h. der Energieeintrag erfolgt von außen mittels Infrarot-Strahlung. Durch einen Wasserfilter oder speziell legierten goldhaltigen Reflektor wird Infrarot-A-Strahlung (Wellenlänge 0,75 µm bis 1,40 µm) gewonnen. Diese Strahlung kann tiefer in die Haut eindringen und schont damit die oberen Hautschichten.<sup>57</sup> In den DOLPHIN-Studien kamen die Geräte WBH 2000<sup>®</sup> und IRATHERM<sup>®</sup>-2000 zum Einsatz.

### 2.1 ONCOTHERM-Hyperthermie-System WBH 2000<sup>®</sup>

Das bei diesen Studien überwiegend eingesetzte Ganzkörperhyperthermie-System WBH 2000<sup>®</sup> hat die Firma ONCOTHERM (Bad Aibling) für die systemische Ganzkörperhyperthermie entwickelt.

Die Erwärmung des Körpers erfolgt über eine nicht invasive Erhitzung des Blutes. Eine spezielle Legierung filtert aus mehreren Infrarot-A-Strahlern ein besonderes Spektrum heraus, so dass die Wärme durch die Haut tief in das Kapillarbett eindringt - ohne die Hautoberfläche zu schädigen. Das Ganzkörperhyperthermie-System WBH 2000<sup>®</sup> verfügt über spezielle LED-Strahler, die eine computergenerierte modulierte Frequenz abgeben.<sup>37</sup> In der Behandlungskabine herrscht, über die ganze Sitzung hinweg, ein erhöhter Feuchtigkeitsgehalt („Geschlossener-Kammer-Typ“). Das System steuert und kontrolliert die Behandlung computergestützt. Während der ganzen Behandlung werden die Kreislauffunktionen intensivmedizinisch überwacht.



**Abb. 1: Ganzkörperhyperthermie-System WBH 2000®**

## 2.2 IRATHERM®-2000

Das System IRATHERM®-2000 wurde durch das von-Ardenne-Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH (Dresden) entwickelt. Bei der offenen Konstruktion des IRATHERM®-2000 liegt der Patient frei auf einem Netz unter einer zeltförmig herabhängenden und transparenten Folie („Offener-Kammer-Typ“). Auch bei diesem System erfolgt die Wärmestrahlung durch wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung. Eine 4-kanalige Überwachung des Temperaturverlaufs und eine Basisdokumentation durch die Monitoring-Software CIRA ermöglichen es, die Behandlung zu steuern und zu kontrollieren.<sup>57,67</sup>



**Abb. 2: Ganzkörperhyperthermie-System IRATHERM®-2000**

### 2.3 Wirkungsmechanismen der Hyperthermie

Die Ganzkörperhyperthermie verändert die Tumordurchblutung und das intratumorale Mikromilieu. So führen erhöhte Temperaturen zwischen 38 °C und 42 °C zu einer gesteigerten Tumordurchblutung und verbesserten Tumorgeweboxygenierung.<sup>22,27,29,46,49</sup> Die Konzentration von Zytostatika im Tumorbereich kann dadurch erhöht werden. Bei Temperaturen über 42 °C nimmt die Tumorperfusion durch die irreguläre Gefäßversorgung im Tumor und die damit verbundenen funktionellen Störungen der Blutströmung wieder ab. Das Endothel schwillt an, und Mikrothromben entstehen. Die insuffiziente Mikrozirkulation im Tumorgebiet führt über den gestörten Abtransport von Abfallstoffen und die zunehmende anaerobe Glykolyse zu einem Abfall des pH-Wertes. Die hyperthermiebedingte Zytotoxizität maligner Zellen nimmt dadurch zu.<sup>19,51,65,68</sup>

Die Wirkungen der Hyperthermie auf zellulärer und molekularer Ebene sollen auf Grund ihrer Vielfalt hier nicht im Einzelnen erörtert werden. Es sei daher auf die zahlreiche Literatur verwiesen.<sup>1,4,24,36,42</sup>

Hyperthermie allein ist als eigenständiges Therapiekonzept nicht ausreichend wirksam. Vielmehr gilt sie als sinnvolle Ergänzung zu anderen Behandlungskonzepten, um so verbesserte Ergebnisse zu erzielen. In einer Reihe von Phase-II-Studien wurde daher die Kombination aus Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie untersucht. Basierend auf deren Resultaten setzt man heute vor allem Alkylantien- und Platinverbindungen in Kombination mit Hyperthermie ein.<sup>27,35,41,47,62</sup>

### 3 Patienten, Material und Methoden der DOLPHIN-Studien

#### 3.1 Patienten

In den Jahren 1999 bis 2005 wurden 39 Patientinnen mit primärem oder rezidivierendem Ovarialkarzinom im Rahmen der Studien DOLPHIN-0 oder DOLPHIN-1 behandelt. Für die Aufnahme in eines der beiden Studienkonzepte mussten alle Eingangskriterien erfüllt sein.

Diese waren:

- 1) histopathologisch gesichertes primäres Ovarialkarzinom pT1c-pT4, pN0-1, pM0-1 oder histopathologisch gesichertes epitheliales Ovarialkarzinom, Tubenkarzinom, extra-ovarielles Peritonealkarzinom mit klinischen Zeichen eines Rezidives (Erst- oder Folge-rezidiv), welches nicht allein operativ oder radiotherapeutisch angegangen werden kann;
- 2) fehlgeschlagene platinhaltige Primärtherapie mit therapiefreiem Intervall von mindestens 6 Monaten; kein definiertes Zeitintervall nach einer Platin-haltigen Second-line-Therapie erforderlich; in der Primärtherapie sollte Taxan verabreicht worden sein;
- 3) evaluierbares Rezidiv durch CT, MRT, Röntgenaufnahmen oder Sonographie; eine körperliche Untersuchung allein war lediglich bei befallenen Lymphknoten, Hautmetastasen oder definierten palpablen gynäkologischen Tumoren erlaubt; eine histologische Sicherung des Rezidivs war nicht verpflichtend gefordert;
- 4) Alter der Patientin zwischen 18 und 70 Jahren;
- 5) Performance Status 0-2 nach ECOG;
- 6) Lebenserwartung von mindestens 24 Wochen;
- 7) adäquate Knochenmarkreserve mit neutrophilen Granulozyten über  $1,5 \times 10^9/l$  und Thrombozyten über  $100 \times 10^9/l$ ;
- 8) ausreichende kardiovaskuläre und pulmonale Belastbarkeit nachgewiesen durch Belastungs-EKG/UKG/Lungenfunktionsprüfung;
- 9) gesicherte Nachbeobachtungszeit in der onkologischen Ambulanz der Klinik.

Die Aufnahme einer Patientin in eine der beiden Studien wurde verhindert, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien auftraten:

- 1) gleichzeitige Durchführung anderer zytotoxischer oder antineoplastischer Therapien bzw. Vorbehandlung innerhalb der letzten drei Wochen vor Therapiebeginn mit Medikamenten, die im Rahmen von anderen Studien verabreicht wurden (die Gabe von Hormonersatzpräparaten sowie steroidalen Antiemetika war aber erlaubt);
- 2) klinisch nachgewiesene Metastasierung in das ZNS;
- 3) vorausgegangene Therapien unter hyperthermen Bedingungen;
- 4) Zweitmalignome (außer Basaliome der Haut und in-situ Karzinome der Cervix uteri)
- 5) Kardiomyopathie mit eingeschränkter Ventrikelfunktion (NYHA > II°), Herzrhythmusstörungen mit Beeinträchtigung der LVEF oder notwendiger medikamentöser Behandlung;
- 6) Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate;
- 7) nicht medikamentös eingestellter Hypertonus;
- 8) nicht eingestellte Stoffwechselerkrankungen, z.B. Hyperthyreose oder Diabetes mellitus;
- 9) chronische oder akute Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/h);
- 10) bekannte Überempfindlichkeit gegen Carboplatin, Ifosfamid oder andere im Studienprotokoll vorgesehene Medikamente;
- 11) Borderlinetumor;
- 12) Schwangerschaft und Stillzeit;
- 13) sonstige begründete Einwände gegen eine Hyperthermiebehandlung, wie z.B. Photo-dermatose, Einnahme photosensibilisierender Medikamente, maligne Hyperthermie, Klaustrophobie, kurz (< 1 Jahr) zurückliegende Radiotherapie des Beckens.

vgl. DOLPHIN-1 Trial, Version 3.0, 01.02.2001

vgl. DOLPHIN-0 Trial, Version 1.0, 01.05.1998

Die Genehmigung der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität in München (LMU) liegt für beide Studien vor.

Jede Patientin wurde über Ablauf und Komplikationen sowie den klinisch-experimentellen Charakter der Behandlung aufgeklärt. Die Therapie wurde erst nach schriftlicher Einverständniserklärung der Patientin begonnen.

### 3.2 Studiendesign

Die Studie DOLPHIN-0 ist eine monozentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit und der onkologischen Wirksamkeit einer zytostatischen Standardkombinationstherapie (Carboplatin, Paclitaxel) unter hyperthermen Bedingungen bei primärem Ovarialkarzinom. Im Zeitraum von Sommer 1999 bis Frühjahr 2001 nahmen 10 Patientinnen an dieser Studie teil. Alle Patientinnen wurden an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Klinikum Innenstadt, LMU München behandelt.

Die zweite hier beschriebene und ausgewertete Studie DOLPHIN-1 ist eine multizentrisch, prospektive Phase-II-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombinations-Chemotherapie Ifosfamid/Carboplatin mit Ganzkörperhyperthermie bei rezidivierendem Ovarialkarzinom. Im Zeitraum von Sommer 2000 bis Frühjahr 2005 wurden 30 Patientinnen in diese Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 40 Patientinnen behandelt. Eine Patientin, die unter hyperthermen Bedingungen behandelt wurde, geht nicht in die Auswertung mit ein, da sie an einem Zervixkarzinom litt und damit die Auswertung beeinflusst hätte. Berücksichtigt werden daher nur die Daten von 39 Patientinnen. 28 Patientinnen wurden an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe-Klinikum Innenstadt, LMU München, 6 Patientinnen an der Klinik St. Georg/Bad Aibling, 2 Patientinnen im Universitätsklinikum Eppendorf/Hamburg, 2 Patientinnen an der Medizinischen Universität zu Lübeck und eine Patientin im Universitätsklinikum der Charité/Berlin behandelt.

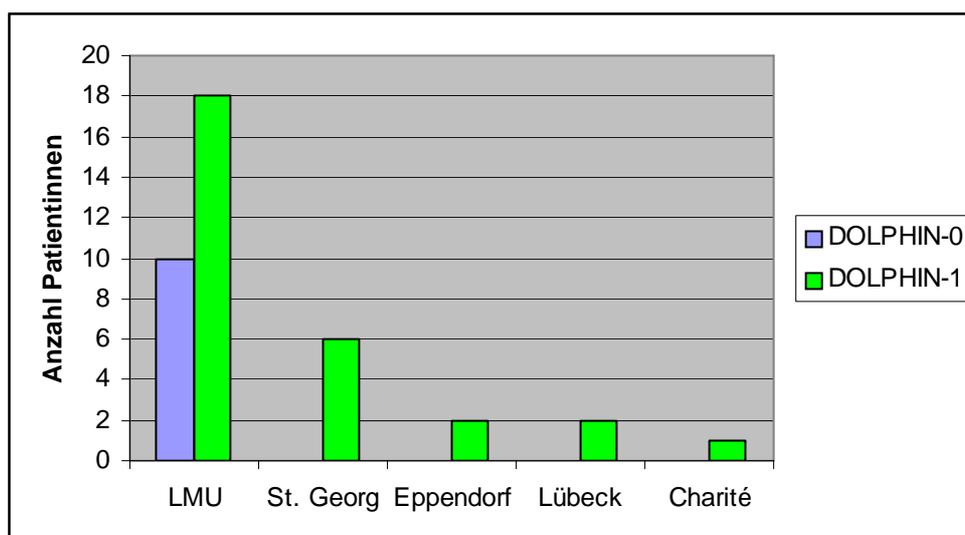


Abb. 3: Verteilung der Patientinnen auf Behandlungsorte

### 3.3 Behandlungsprotokoll

#### 3.3.1 Studienmedikamente und Dosierung

Im Rahmen der DOLPHIN-0-Studie erhielten die Patientinnen eine Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel kombiniert mit Ganzkörperhyperthermie.

Auf Grund des fehlenden Synergismus zwischen Paclitaxel und Hyperthermie erfolgte die Gabe von Paclitaxel während eines prästationären, tagesklinischen Aufenthaltes zwei Tage vor der Hyperthermiebehandlung. Die Dosis betrug 175 mg/m<sup>2</sup> Paclitaxel in 500 mg NaCl-Lösung über drei Stunden.

Die Applikation der zytostatischen Behandlung in Kombination mit extremer Ganzkörperhyperthermie wurde in der intensivmedizinischen Überwachungseinheit der Klinik durchgeführt. Die Patientinnen wurden dafür am Vortag stationär aufgenommen.

Die Carboplatinosis nach der AUC-Methode wurde über die *Calvert*-Formel errechnet:<sup>12</sup>

$$\text{Carboplatin (mg)} = \text{AUC 6 (mg/ml x min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde wie folgt errechnet:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \text{Urinvolumen} \times \text{Urinkreatinin} / 1440 \times \text{Serumkreatinin}$$

Die Zieldosis für Carboplatin nach AUC war mit 6 festgelegt. Die Höchstdosis von Carboplatin betrug 880 mg. Carboplatin wurde ca. 20 Minuten nach Erreichen des Temperaturplateaus verabreicht. Die optimale Dosierung von Carboplatin in Kombination mit Ganzkörperhyperthermie beschrieb Katschinski bereits 1997.<sup>31</sup>

Die Behandlung sah jeweils 6 Zyklen der Carboplatin/Taxol-(CT)-Polychemotherapie vor. Die Wiederholung des Zyklus erfolgte am Tag 29.

In der DOLPHIN-1-Studie erhielten die Patientinnen eine Ifosfamid/Carboplatin-(IC)-Chemotherapie in Kombination mit extremer Ganzkörperhyperthermie.

Die Dosis von Ifosfamid betrug 3 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche. Ifosfamid wurde über eine Dauerinfusion 60 Minuten vor Erreichen des Temperaturplateaus verabreicht. Die Infusion war vor Erreichen des Temperaturplateaus abgeschlossen. Hierdurch wurde die hepatische Metabolisierung zu Produkten gewährleistet, deren zytotoxische Wirkung durch Hyperthermie verstärkt wurde.

Carboplatin wurde 20 Minuten nach Erreichen des Temperaturplateaus verabreicht.

Die Carboplatin-Dosis wurde wieder nach der *Calvert-Formel*<sup>12</sup> berechnet, allerdings mit AUC 5:

$$\text{Carboplatin (mg)} = \text{AUC 5 (mg/ml x min)} \times [\text{GFR (ml/min)} + 25]$$

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde wie oben dargestellt errechnet:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \text{Urinvolumen} \times \text{Urinkreatinin} / 1440 \times \text{Serumkreatinin}$$

Die Körperoberfläche wurde vor jeder Sitzung aus aktueller Körpergröße und aktuellem Körpergewicht berechnet. Die maximale Dosis von Ifosfamid durfte 6 g nicht überschreiten; die maximale Dosis von Carboplatin betrug 880 mg.

Die Therapie sah sechs Zyklen im Abstand von jeweils vier Wochen vor.

### 3.3.2 Dosisanpassung

In der DOLPHIN-0-Studie folgte der jeweils nächste Zyklus nur, wenn die Neutrophilenzahl > 1.500/μl und die Thrombozytenzahl > 100.000/μl betrug. War dies nicht der Fall, erfolgte eine Dosismodifikation nach folgendem Schema:

Neutrophile Granulo/μl	Thrombozyten/μl	Dosierung Paclitaxel	Dosierung Carboplatin
> 1.500/μl	> 100.000/μl	175 mg/m <sup>2</sup>	AUC 6
1.000 – 1.500/μl	75.000 – 100.000/μl	150 mg/m <sup>2</sup>	AUC 5
500 – 1.000/μl	50.000 – 75.000/μl	125 mg/m <sup>2</sup>	AUC 4

**Tabelle 1: Dosisanpassung in DOLPHIN-0**

In der DOLPHIN-1-Studie erfolgte eine Dosisreduktionen gemäß dem CTC-Schema (Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute, Version 2.0).

Die Reduktionsdosen für nicht hämatologische Toxizitäten waren dabei wie folgt definiert:

Patientinnen mit einem Toxizitäts-Grad zwischen 0 und 2 erhielten die volle Dosis an Zytostatika. Bei Toxizitäten 3. Grades (Übelkeit und Erbrechen ausgenommen) lag es im Ermessen des behandelnden Arztes, die Dosis auf 50 % zu reduzieren.

Folgende hämatologische Toxizitäten führten zu einer Reduzierung der Dosis:

- Neutrophile  $< 0,5 \times 10^9/l$  für mehr als 5 Tage
- Neutrophile  $< 0,1 \times 10^9/l$  für mehr als 3 Tage
- Febrile Neutropenie ( z.B. Temperatur  $> 38,5 \text{ °C}$ , Neutrophile  $< 0,5 \times 10^9/l$ , Hospitalisation und intravenöse Antibiotikatherapie)
- Thrombozytopenie 4. Grades

Die Reduzierung der Dosis erfolgte in der DOLPHIN-1-Studie nach folgendem Schema:

Dosislevel	0	-1	-2
Ifosfamid	3 g/m <sup>2</sup>	2,25 g/m <sup>2</sup>	1,5 g/m <sup>2</sup>
Carboplatin	AUC 5	AUC 4,5	AUC 4,0

**Tabelle 2: Dosisanpassung DOLPHIN-1**

Der jeweils folgende Zyklus begann, wenn die Neutrophilenzahl  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  und die Thrombozytenzahl  $\geq 100 \times 10^9/l$  betragen. Verlangte eine Toxizität, den nächsten Zyklus um mehr als zwei Wochen zu verschieben, führte dies zum Ausschluss der Patientin aus der Studie.

### 3.3.3 Durchführung und Überwachung

Die Patientinnen aus München wurden alle mit dem Gerät WBH 2000<sup>®</sup> behandelt. Nur bei einer Patientin kam in den letzten beiden Zyklen das System IRATHERM<sup>®</sup>-2000 zur Anwendung. Die Geräte einschließlich der Patientenlagerung und der Funktionsweisen sind unter 2.1 und 2.2 beschrieben.

Ziel war es, während jeder Sitzung das Temperaturplateau innerhalb von drei Stunden zu erreichen, ausgehend von einer Körperkerntemperatur von 37 °C. Die Zieltemperatur war auf 41,8 °C festgelegt. Während des Plateaus sollten Temperaturen zwischen 41,5 °C und 41,8 °C mindestens 60 Minuten aufrechterhalten werden.

Die intensivmedizinische Überwachung vor, während und nach der Hyperthermie umfasste eine kontinuierliche EKG-Überwachung, kontinuierliche zentrale Temperaturmessung (rektal, ösophageal), kontinuierliche Überwachung der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximetrie, Blutdruckmessungen in 10-minütigem Abstand, kontinuierliche Bilanzierung der Ein- und Ausfuhr. Um die Sauerstoffsättigung während der Hyperthermiebehandlung über 90 % zu halten, erhielt jede Patientin bedarfsgerecht Sauerstoff über eine O<sub>2</sub>-Nasenbrille.

Für die Flüssigkeitsbilanzierung hatten alle Patientinnen einen Blasenkatheter.

Im Sinne der systemischen Krebs-Mehrschritttherapie (von Ardenne, 1960) wurde neben der Hyperoxämie und Ganzkörperhyperthermie der Blutglucosespiegel mit Hilfe einer Glucoseinfusion während der Plateauphase über 300 mg/dl gehalten.<sup>3,23,32,33,50</sup>

Alle gewonnenen Daten wurden auf Dokumentationsbögen erfasst.

### **3.3.4 Analgesie, Sedierung**

Zur Prämedikation und Anxiolyse erhielt jede Patientin 1 bis 2 mg Noctamid<sup>®</sup> per os. Während der hyperthermen Behandlung wurden die Patientinnen ausreichend analgosediert oder in Vollnarkose behandelt. Die tiefe Analgosedierung erfolgte bedarfsgerecht mit Fentanyl (0,1 bis 0,3 mg i.v., dann 0,05 bis 0,1 mg alle 30 min), Midazolam (Dormicum<sup>®</sup>) (0,15 bis 0,2 mg/kg KG) und bei Bedarf zusätzlich mit Promethazin (Atosil<sup>®</sup>) (15 bis 50 mg) oder Triflupromazin (Psyquil<sup>®</sup>) (10 mg).

Eine Vollnarkose erfolgte mit Propofol und Remifentanyl.

Propofol ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit und guten Verträglichkeit ein geeignetes Sedativum und wird zunächst in einem Bolus von 40 bis 50 mg und anschließend kontinuierlich mit 40 bis 100 mg/h über einen Perfusor bedarfsgerecht appliziert.

Da Propofol kaum analgetisch wirkt, erfolgte bei Bedarf eine zusätzliche Analgesie mit Fentanyl in bedarfsgerechten Bolusgaben von je 0,05 bis 0,1 mg/30 min.

### **3.3.5 Begleitende Therapie**

#### **3.3.5.1 G-CSF**

Das in den Studien verwendete Präparat war Granocyte<sup>®</sup> 34 (Lenogastrim). Die Dosierung erfolgte entsprechend der Befunde und wurde individuell angepasst.

Die Gabe war indiziert, wenn eine Leukozytopenie  $< 2000 \times 10^6/l$  (DOLPHIN-0) bzw. eine Leukozytopenie  $< 1000 \times 10^6/l$  oder eine Neutropenie  $< 500 \times 10^6/l$  auftrat (DOLPHIN-1).

Die Therapie erfolgte bis zu einem Leukozytenanstieg von über 3000/ $\mu$ l.

### 3.3.5.2 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten/Glucocorticoide

Übelkeit und Erbrechen verhinderten 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten. Dabei erhielten die Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie Navoban<sup>®</sup> (Wirkstoff: Tropisetron), Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie Zofran<sup>®</sup> (Wirkstoff: Ondansetron). Die Gabe von 5 mg Navoban<sup>®</sup> i.v. oder 8 mg Zofran<sup>®</sup> i.v. erfolgte ca. 15 Minuten vor Applikation des ersten Zytostatikums, um die maximale Blockade der Rezeptoren zu gewährleisten. Weitere Gaben per os wurden an den folgenden Tagen nach Bedarf fortgesetzt.

Zur Steigerung der Zytostatikatoleranz und der antiemetischen Wirksamkeit wurden 20 mg Fortecortin<sup>®</sup> i.v. (Wirkstoff: Dexamethason) unmittelbar vor der Zytostatikagabe, sowie von 2 x 4 mg Fortecortin<sup>®</sup> per os über die drei darauf folgenden Tage appliziert.

Um allergischen Reaktionen vorzubeugen wurden Tagamet<sup>®</sup> (Wirkstoff: Cimetidin) und Tavegil<sup>®</sup> (Wirkstoff: Clemastin) eingesetzt. Kurz vor der Zytostatikagabe wurde Tagamet<sup>®</sup> 300 mg i.v. und Tavegil<sup>®</sup> 2 mg i.v appliziert.

### 3.4 Zielkriterien

Nach Aufnahme in die Studie begannen die Voruntersuchungen.

Zur initialen Diagnostik gehörten immer:

- allgemeine Anamnese;
- körperliche Untersuchung (gynäkologisch/internistisch) einschließlich Feststellung von Gewicht, Körpergröße und Körperoberfläche;
- Labor (Diff.-Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, Harnstoff, GOT, GPT, Bilirubin, AP,  $\gamma$ -GT, Albumin, Eiweiß, Ammoniak, Glukose, Quick, PTT, LDH, Ca 125);
- zur apparativen Diagnostik gehörten: EKG, Belastungs-EKG, UKG, Röntgen-Thorax Aufnahme in zwei Ebenen bzw. CT-Thorax, Sonographie des Abdomens bzw. CT-Abdomen, LUFU.

Um eventuelle ototoxische Folgen der Carboplatin - Chemotherapie abschätzen zu können, wurde ein Audiogramm durchgeführt. Die Erfassung der aktuellen Tumorgröße und –ausbreitung erfolgte mittels CT oder MRT.

Vor jedem weiteren Zyklus erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Messung des aktuellen Gewichts und der Körpergröße. Nach dem dritten Zyklus erfolgte ein Zwischenstaging mittels CT oder MRT. Das Zwischenstaging und der Befund nach Ende der Therapie wurden entsprechend dem internationalen Standard (WHO) wie folgt beurteilt<sup>19</sup>:

**Komplette Remission (CR):** Vollständige Rückbildung sämtlicher nachweisbarer Tumormanifestationen einschließlich einer Normalisierung der Tumormarker und anderer Laborwerte für mindestens vier Wochen.

**Partielle Remission (PR):** Mindestens 50 %-ige Remission der messbaren Tumorparameter, kein Auftreten neuer Tumorparameter. Der Zustand hält mindestens 4 Wochen an. Keine Zunahme einzelner Metastasen.

**Keine Veränderung (NC):** keine CR, PR oder Progression. Rückbildung unter 50 % oder die Zunahme unter 25 % galten als „no change“.

**Progression (PD):** Zunahme der Tumorparameter um über 25 %; neue Tumormanifestationen finden statt.

### **3.5 Statistische Auswertung**

Alle erhobenen Daten wurden in eine Datenbank (Microsoft Access) eingegeben.

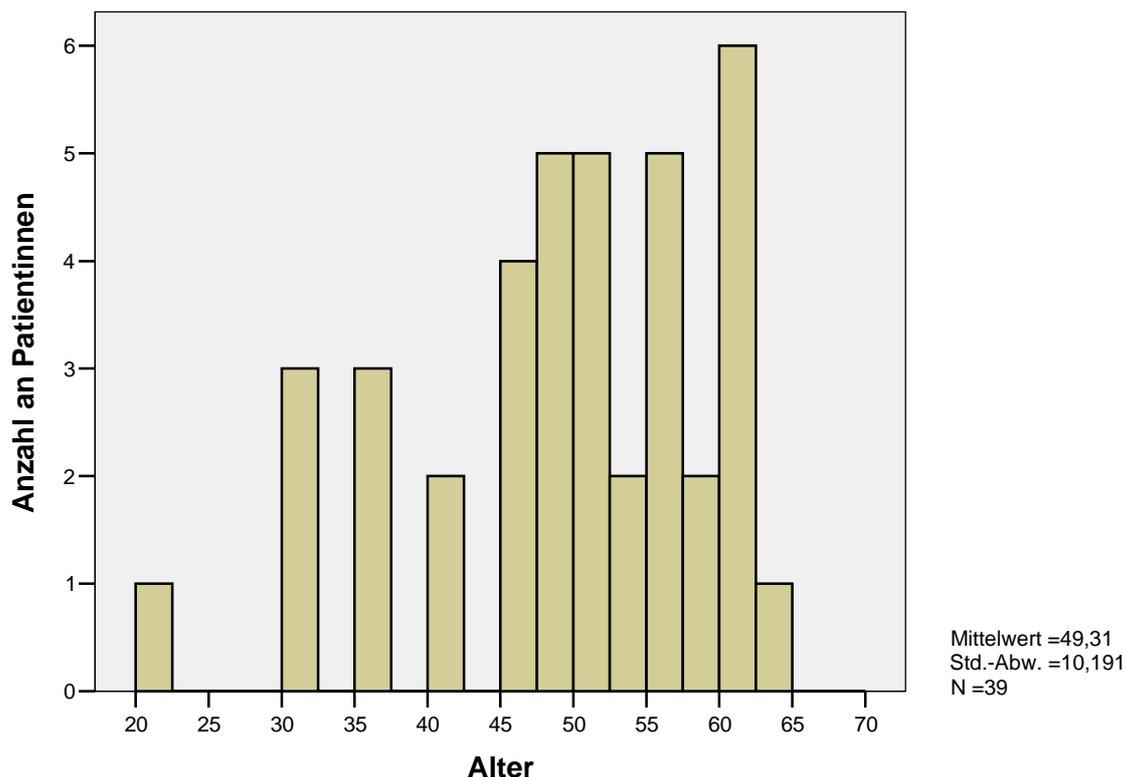
Die Auswertung von Tabellen und Diagrammen erfolgte mit dem Programm Excel 2000 von Microsoft, Version 9.0.6926 SP-3.

Die Überlebenskurven wurden mit dem „Statistikprogramm für Sozialwissenschaften“ (SPSS), Version 13.0.1., erstellt. Den Kurven liegt dabei die Methode nach Kaplan und Meier zu Grunde. Im Mittelpunkt steht dabei das Zeitintervall zwischen dem ersten Zyklus der Behandlung und dem Zeitpunkt der Progression bzw. dem Todesdatum. Kurven mit unterschiedlichen Kollektiven wurden mit Hilfe des log-rank-Tests verglichen und auf Signifikanz überprüft (Signifikanzniveau  $p = 0,05$ ).

## 4 Ergebnisse

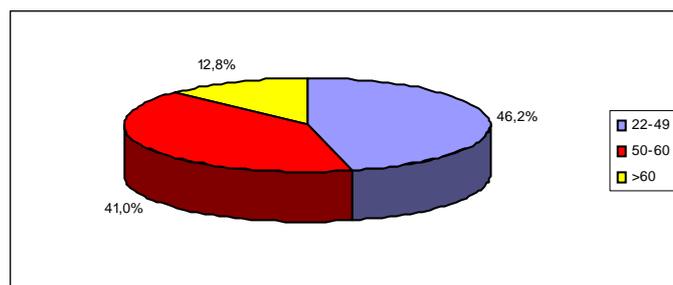
### 4.1 Altersverteilung

Im Zeitraum von Sommer 1999 bis Frühjahr 2005 wurden 39 Patientinnen mit einer Kombination aus Chemotherapie und Hyperthermie behandelt. Das Alter bei Erstdiagnose betrug 22 bis 64 Jahre, im Durchschnitt 49 Jahre. Die Verteilung sah dabei wie folgt aus:



**Abb. 4: Altersverteilung der Patientinnen**

Auf das Lebensjahrzehnt bezogen traten die meisten Krebserkrankungen zwischen dem 50. und dem 60. Lebensjahr auf. In dieses Intervall fielen 16 Patientinnen (41,0 %). 5 Patientinnen (12,8 %) waren älter als 60 Jahre. Die übrigen 18 Patientinnen (46,2 %) waren zwischen 22 und 49 Jahren alt.



**Abb. 5: Altersverteilung der Patientinnen**

## 4.2 Onkologische Ausgangssituation

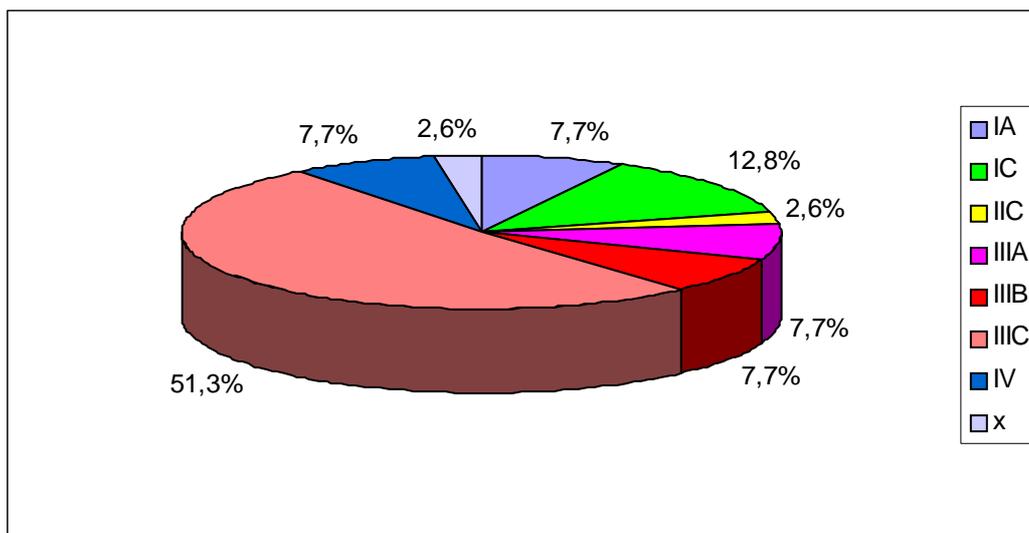
### 4.2.1 FIGO-Stadien bei Erstdiagnose

Die Einteilung der Tumorstadien erfolgte nach dem FIGO Staging for Ovarian Carcinoma.

Eine Erläuterung der einzelnen Stadien befindet sich im Anhang (Seite 66).

Bei einer Patientin konnte das FIGO-Stadium nicht eruiert werden.

Damit ergab sich folgende Verteilung:



**Abb. 6 : FIGO-Stadien bei Erstdiagnose**

In der Mehrzahl der Fälle wurde der Tumor im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert.

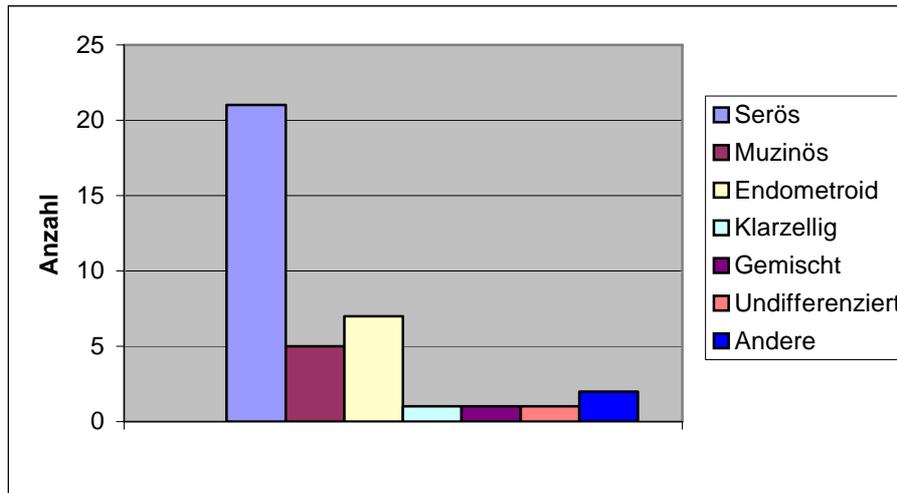
In 66,7 % der Fälle lag das FIGO-Stadium III vor (n = 26). Bei knapp 8 % der Patientinnen lag das FIGO Stadium IV vor (n = 3). Rund 21 % der Tumore konnten im Stadium I aufgedeckt werden, d.h. ohne Befall des Beckens (n = 8).

Für eine Patientin (x) fehlten die Angaben des FIGO-Stadiums.

### 4.2.2 Histologie

Die Tumore wurden histologisch unterteilt in seröse, muzinöse, endometroide, klarzellige, gemischte und undifferenzierte Karzinome. In der vorliegenden Arbeit werden 38 histologische Schnitte ausgewertet. Für eine Patientin liegen keine Daten vor.

Die folgende Abbildung gibt eine Übersicht über die feingewebliche Aufteilung.

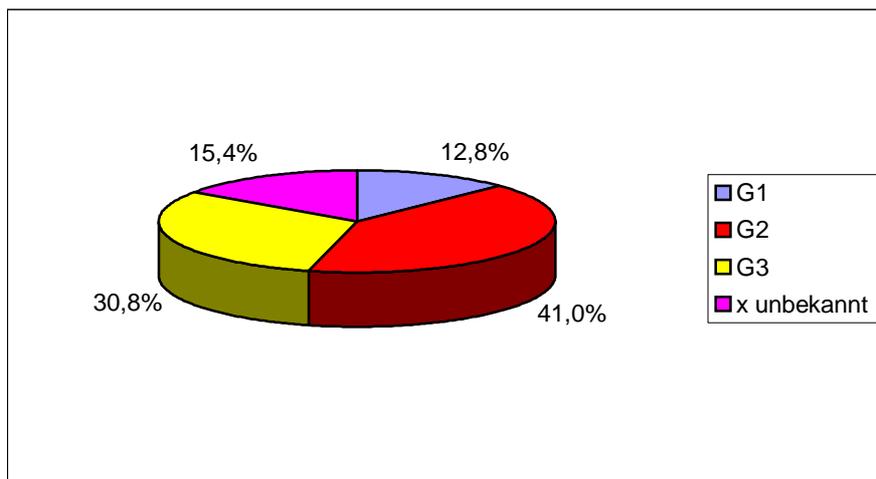


**Abb. 7: histologische Verteilung**

In der Mehrzahl der Fälle (55,3 %) wurde ein seröses Karzinom diagnostiziert. 18 der 21 serösen Karzinome wiesen dabei zusätzlich papilläre Strukturen auf. Es folgten endometroide (18,4 %) und muzinöse (13,2 %) Karzinome. Wesentlich seltener fanden sich klarzellige, gemischte und undifferenzierte Karzinome; sie traten jeweils nur bei einer Patientin auf.

#### 4.2.3 Histologisches Grading

Nach der WHO-Klassifikation ergab sich für das histologische Grading folgende Verteilung:



**Abb. 8: histologisches Grading**

Die Mehrzahl (41,0 %) der Neoplasien war mittelmäßig differenziert und entsprach demnach dem mittleren Malignitätsgrad (G2). In 12 Fällen (30,8 %) fanden sich Ovarialkarzinome mit schlechter Differenzierung (G3). 5 Patientinnen (12,8 %) hatten gut differenzierte Tumore (G1). Bei 6 Patientinnen konnte das Grading nicht eruiert werden (x).

#### 4.2.4 Vorbehandlungen

##### 4.2.4.1 Operative Vorbehandlung, Resektionsränder

Alle Patientinnen der DOLPHIN-Studien waren operativ vorbehandelt. Insgesamt wurden bei den 39 in die Studien einbezogenen Patientinnen 61 Operationen – zum Teil mit Mehrfach-Resektionen - im Vorfeld der hyperthermen Kombinationsbehandlung durchgeführt. Damit treffen im Durchschnitt auf jede Patientin 1,6 Eingriffe.

Die nachfolgende Abbildung gibt eine Übersicht über die erfolgten Resektionen während der Primäroperationen:

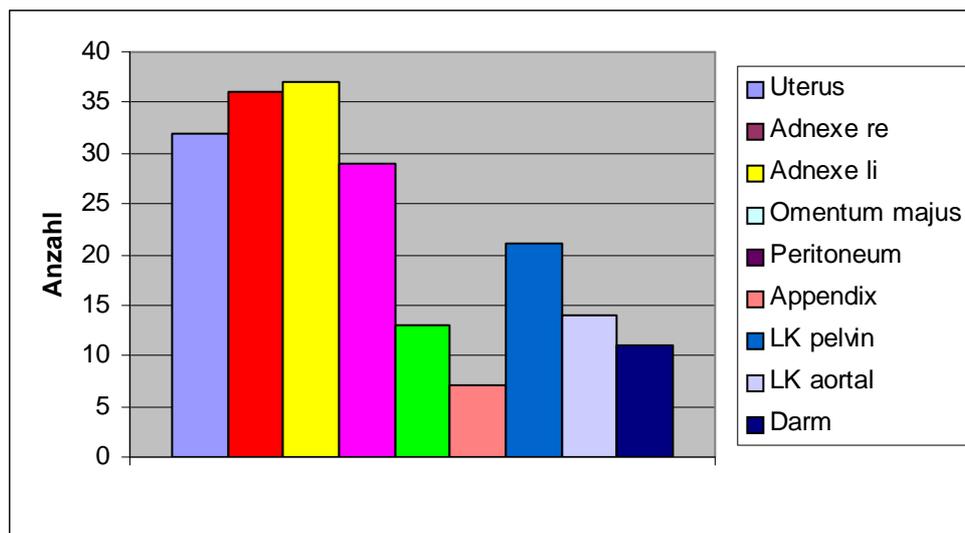


Abb. 9: Anzahl und Art der operativen Primärbehandlung

Während der Primäroperation wurde in 37 Fällen (94,9 %) die linke Adnexe entfernt, in 36 Fällen (92,3 %) die rechte Adnexe. Bei 32 Patientinnen (82,1 %) wurde der Uterus entfernt, in 29 Fällen (74,4 %) wurde eine Omentektomie durchgeführt. Pelvine und aortale Lymphknoten wurden in 21 (53,8 %) bzw. 14 (35,9 %) Fällen entfernt. Bei 11 Patientinnen (28,2 %) war zusätzlich befallener Darm reseziert worden.

18 Patientinnen mussten sich im Krankheitsverlauf einer zweiten Operation unterziehen; vier davon waren dreimal voroperiert.

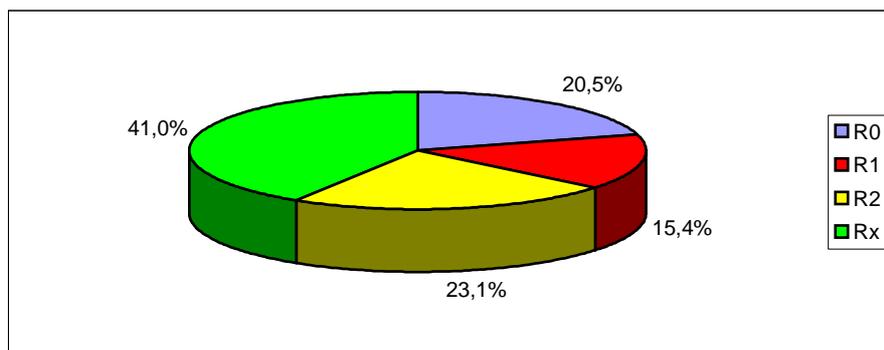
Nach Tumorentfernung wurden die Resektionsränder histologisch untersucht.

Mikroskopisch tumorfrei (R0) waren die Resektionsränder in acht Präparaten (20,5 %).

Makroskopisch sichtbar aber mit einem Tumorrest  $\leq 2$ cm (R1) waren sechs Fälle (15,4 %).

Mit Tumorrest  $> 2$  cm und damit R2 reseziert waren neun Patientinnen (23,1 %).

In 16 Fällen fehlten Angaben (Rx). Damit ergibt sich folgendes Bild:



**Abb. 10: Resektionsränder**

#### 4.2.4.2 Radiatio

Zwei Patientinnen waren im Vorfeld zusätzlich bestrahlt worden.

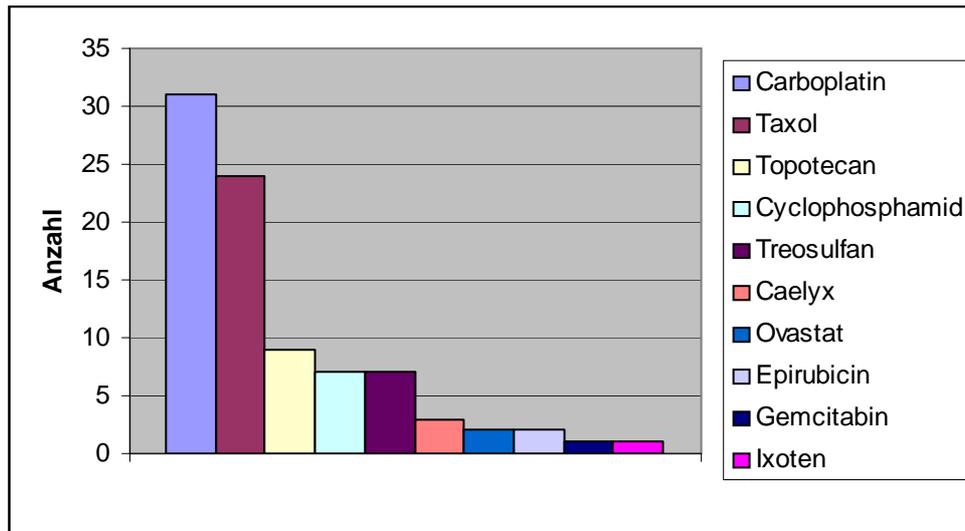
Bei der ersten Patientin war ein metastasierendes Ovarialkarzinom diagnostiziert worden; es erfolgte daher eine Radiatio beider Mammae mit einer Gesamtdosis von 45 Gy. Dieselbe Patientin erhielt zusätzlich eine endokrine Therapie mit Letrozol.

Die zweite Patientin wurde im Rahmen eines Erst- und Zweitrezidivs jeweils mit 45 Gy bestrahlt. Zusätzlich kam hier Tamoxifen zum Einsatz. Diese endokrine Therapie konnte ein Drittrezidiv aber nicht verhindern.

#### 4.2.4.3 Chemotherapien

Insgesamt waren bereits 72 Chemotherapiezyklen vor der ersten Hyperthermiebehandlung durchgeführt worden, im Durchschnitt 1,8 pro Patientin.

Die nachfolgende Abbildung fasst die Chemotherapeutika mit Anwendungshäufigkeit zusammen.

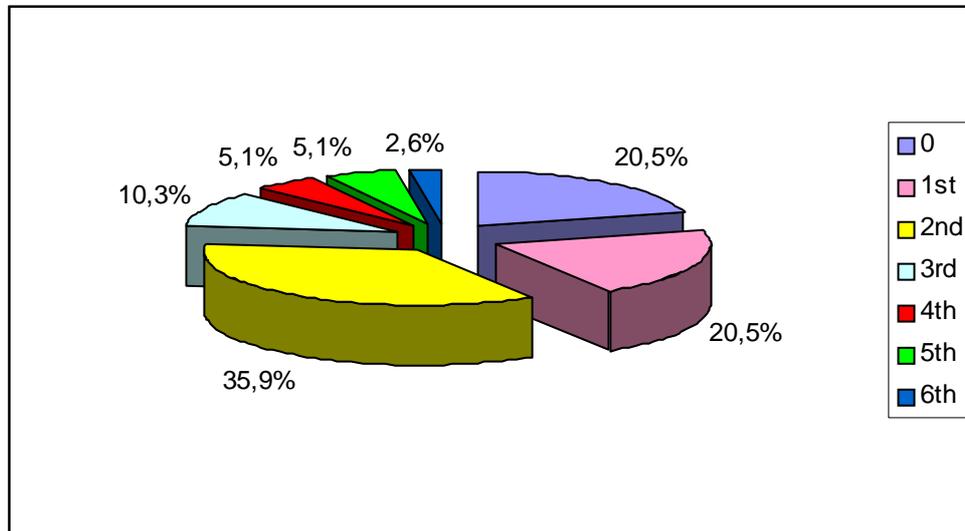


**Abb. 11: Vorbehandlungen mit Chemotherapie**

Es zeigte sich, dass alle Patientinnen der Dolphin-1-Studie ( $n = 29$ ) mit Carboplatin anbehandelt waren. 23 Patientinnen hatten im Vorfeld Taxol bekommen. Topotecan war in neun Fällen, Cyclophosphamid und Treosulfan waren in jeweils sechs Fällen angewandt worden. Drei Patientinnen waren bereits mit Caelyx vorbehandelt. Erfahrung mit Ovastat und Epirubicin hatten jeweils zwei Patientinnen. Gemcitabin und Ixoten kamen jeweils nur in einem Fall zur Anwendung.

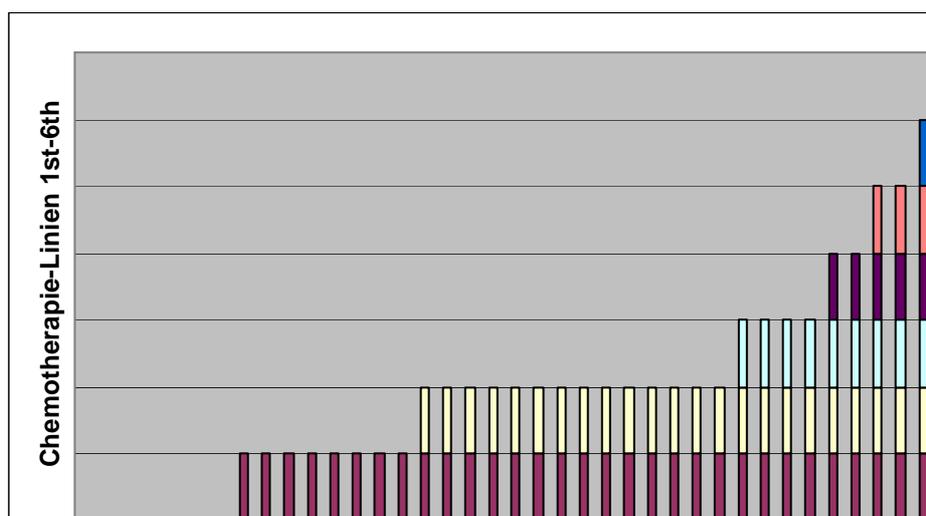
Zwei Patientinnen mit Erstrezidiv wurden außerplanmäßig nach dem DOLPHIN-0-Studienkonzept behandelt. Bei einer Patientin war bereits eine Carboplatin/Cyclophosphamid Chemotherapie gelaufen. Die zweite Patientin hatte bereits zwei Chemotherapien erhalten (Carboplatin/Taxol, Treosulfan).

Die meisten Patientinnen wurden erst spät im Krankheitsverlauf vorstellig und hatten bereits mehrere Heilungsversuche hinter sich. Das folgende Schaubild zeigt die vorausgegangenen Chemotherapien.



**Abb. 12: vorausgegangene Chemotherapien**

In der Vorgeschichte hatten acht Patientinnen (20,5 %) bereits eine First-Line Chemotherapie erhalten. Eine Second-Line Therapie war bereits bei vierzehn Patientinnen (35,9 %) gelaufen. Eine Third-Line Chemotherapie hatten vier Patientinnen (10,3 %) abgeschlossen. Die vierte oder fünfte Chemotherapie war bei jeweils zwei Patientinnen gelaufen (10,2 %). In einem Fall waren sechs Heilversuche mit Chemotherapie vorausgegangen (2,6 %).



**Abb. 13: Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien**

### 4.3 Ansprechraten

Während der sechs Jahre wurden 189 Hyperthermie – Chemotherapie - Kombinationsbehandlungen durchgeführt, im Durchschnitt 4,8 pro Patientin. Davon wurden 58 Sitzungen nach dem DOLPHIN-0-Studienkonzept durchgeführt, 131 nach dem DOLPHIN-1-Studienkonzept. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 24,5 Monate (2,4 - 69,6 Monate).

Das folgende Schaubild zeigt die Anzahl der durchgeführten Zyklen.

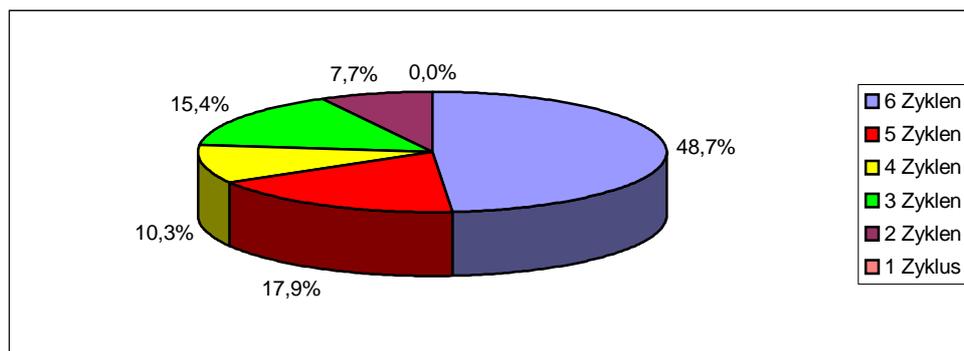


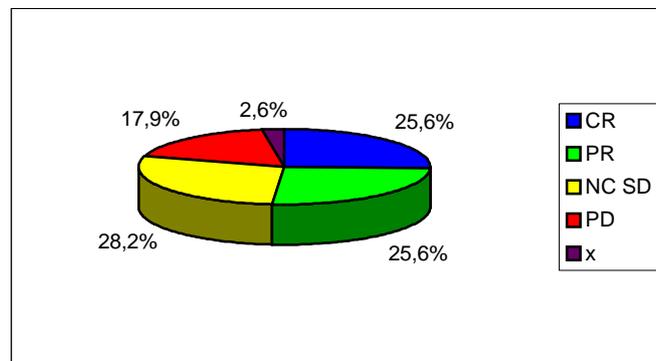
Abb. 14: Verteilung der durchgeführten Kombinationsbehandlungen

19 Patientinnen (48,7 %) erhielten alle 6 vorgesehenen Zyklen. 5 Zyklen wurden bei sieben Patientinnen (17,9 %) durchgeführt. 4 Therapien (10,3 %) wurden nach dem viertem Zyklus abgebrochen. Nach dem Zwischenstaging (3 Zyklen) wurden 6 Therapien beendet (15,4 %). 3 Therapien (7,7 %) wurden nach dem zweiten Zyklus abgebrochen. Ein Therapieabbruch nach dem 1. Zyklus fand nie statt.

#### 4.3.1 Ansprechraten im Zwischen-Staging

Bei 35 Patientinnen wurde nach dem dritten Zyklus ein Zwischen-Staging durchgeführt. Drei Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie waren bereits vor dem dritten Zyklus progredient, weshalb die Behandlung nach dem zweiten Zyklus abgebrochen wurde. Auf den Wunsch einer Patientin (x) der DOLPHIN-1-Studie wurde auf das Zwischen-Staging verzichtet.

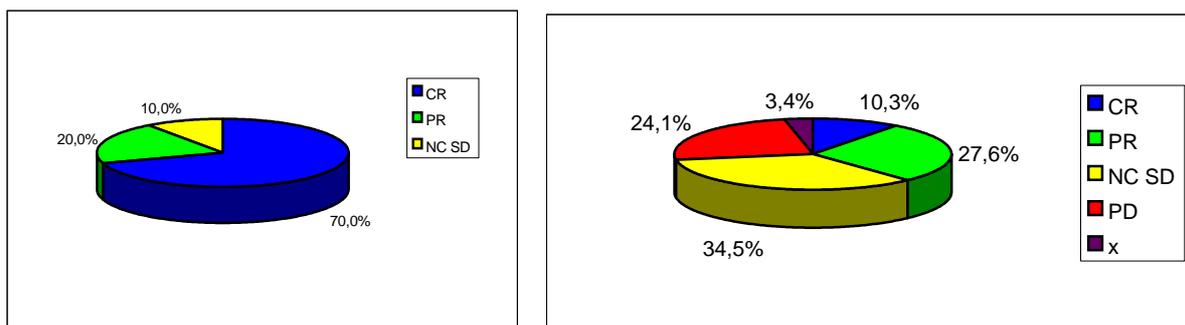
Damit ergaben sich mit den 3 schon als progredient eingestuften Patientinnen folgende Ansprechraten für das Zwischen-Staging:



**Abb. 15: Ansprechraten im Zwischen-Staging (n = 39)**

Bei 10 Patientinnen (25,6 %) konnte eine komplette Remission (CR) erreicht werden. Weitere 10 (25,6 %) erreichten eine Partial Response (PR). In 11 Fällen (28,2 %) konnte die Krankheit stabil gehalten werden (NC/SD). 7 Patientinnen (17,9 %) waren progredient (PD).

Die Verteilung zwischen der DOLPHIN-0-Studie und DOLPHIN-1-Studie war bei CR 7:3, bei PR 2:8 und bei NC SD 1:10; die 7 progredienten Patientinnen sowie die auf ein Zwischen-Staging verzichtende Patienten stammten aus der DOLPHIN-1-Studie. Damit ergeben sich folgende Vergleichsbilder:



**Abb. 16: DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1-Studie im Zwischenstaging (n = 10/29)**

### 4.3.2 Ansprechraten nach Abschluss der Therapie

Nach Abschluss der Therapien zeigte sich - beide Studien zusammengenommen - folgende Verteilung bezüglich der Ansprechraten:

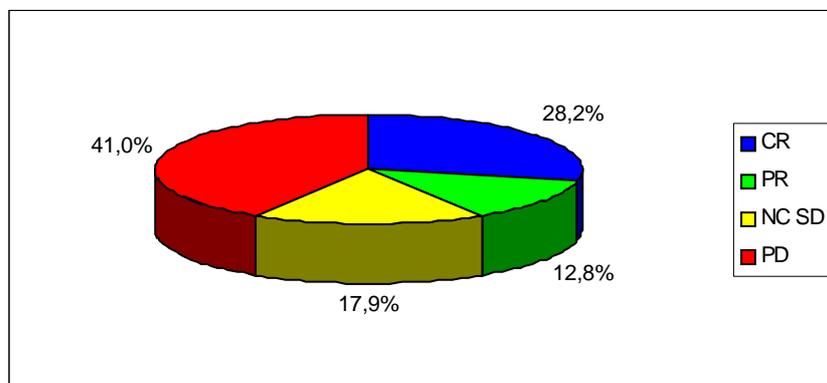


Abb. 17: Ansprechraten nach Abschluss der Therapie (n = 39)

Im Abschluss-Staging zeigte sich, dass eine Patientin der DOLPHIN-0-Studie bis zum Ende der Therapie eine CR erreichen konnte. Im Zwischenstaging war sie als PR eingestuft worden. Damit stieg die Anzahl der CR insgesamt auf 11 Patientinnen (28,2 %) an.

Von den 10 Patientinnen mit PR im Zwischen-Staging waren bis Therapieende 3 Patientinnen aus der DOLPHIN-1-Studie progredient. Von den elf Patientinnen, deren Erkrankungen im Zwischen-Staging als stabiler Zustand (NC SD) eingestuft wurden, waren bis zum Ende der Therapie fünf Patientinnen aus der DOLPHIN-1-Studie wieder im progredienten Zustand. Die Anzahl der Patientinnen mit progressive disease stieg damit um 8 Patientinnen und erreichte mit den 3 Patientinnen, die bereits vor dem dritten Zyklus progredient waren und der Patientin aus der DOLPHIN-1-Studie, die ein Zwischen-Staging abgelehnt hatte – aber beim Abschluss-Staging progredient war, letztlich die Zahl von 16 Patientinnen (41,0 %).

Werden die beiden Studien getrennt voneinander bezüglich der Ansprechraten im Abschluss-Staging dargestellt, ergeben sich folgende Bilder:

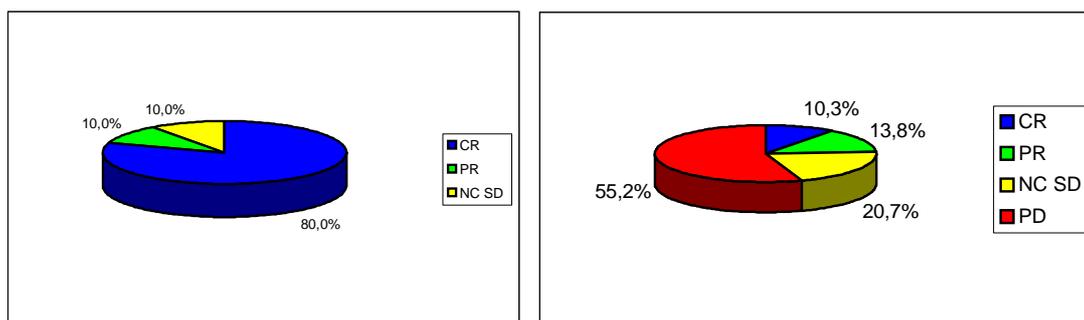
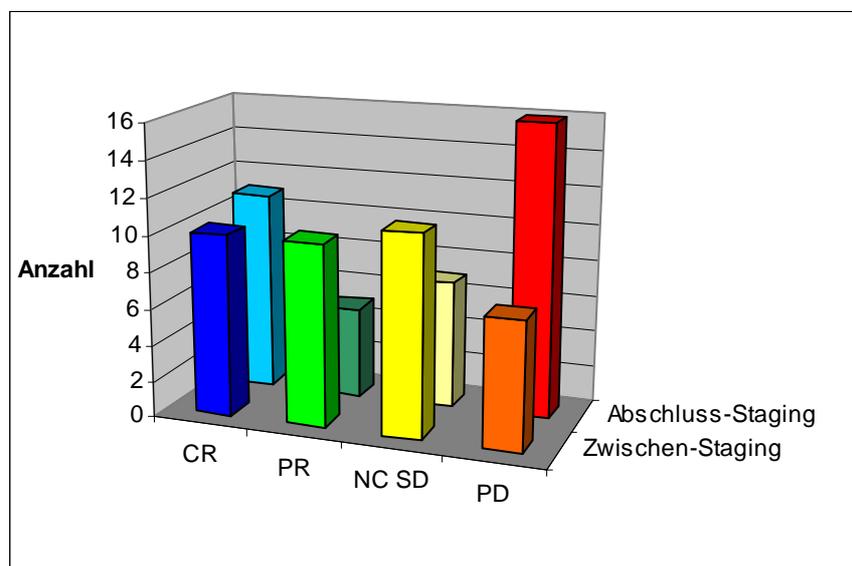


Abb. 18: DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1-Studie im Abschluss-Staging

Die Verteilung zwischen DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1-Studie war für die komplette Remission 8:3, für die partielle Remission 1:4, für NC SD 1:6 und für die PD 0:16.

Alle Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie, die eine CR erreichten, konnten diese bis zum Ende der Therapie halten. Eine progressive Erkrankung während der Therapie konnte in der DOLPHIN-0-Studie nicht beobachtet werden.

Die nachfolgende Abbildung stellt zusammenfassend noch einmal die Ansprechraten des Patientenkollektivs während der Therapie dar:

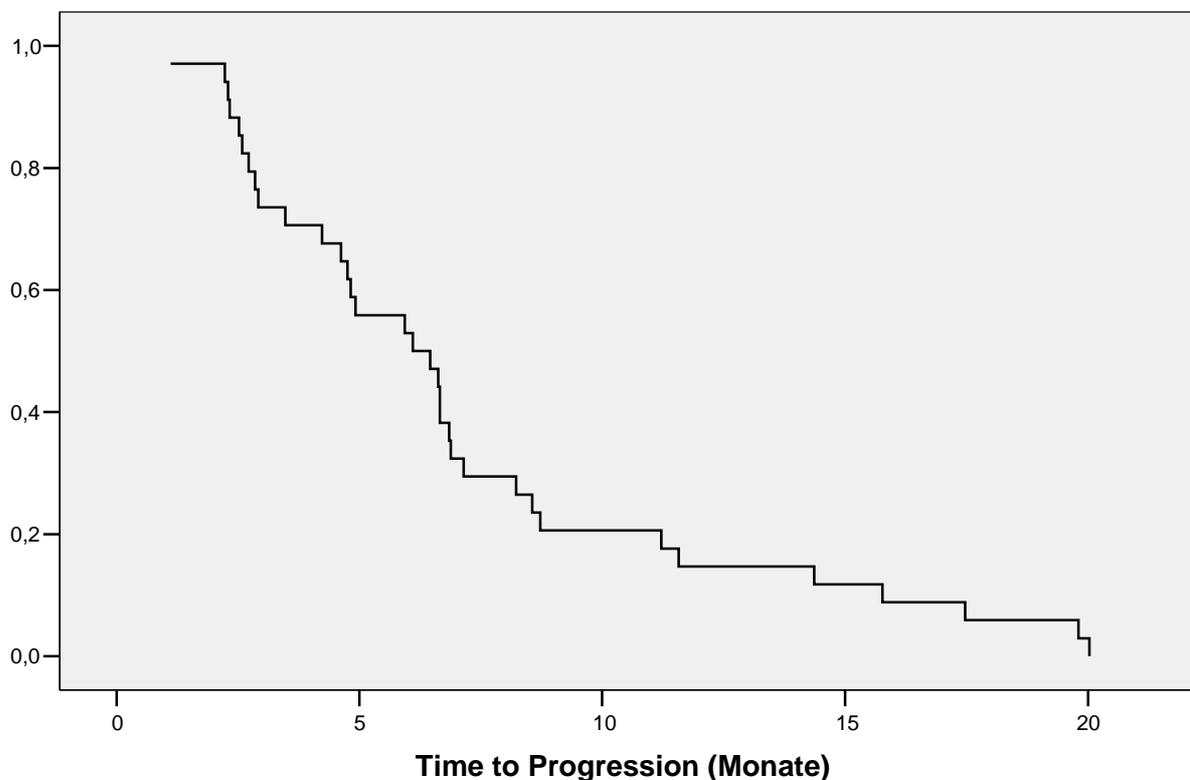


**Abb. 19: Ansprechraten des Patientenkollektivs im Zwischen- und Abschluss-Staging**

### 4.3.3 Progressionsfreie Zeit

Die nachfolgende Kurve wurde mit Hilfe des SPSS-Programms (Version 13.0.1.) erstellt. Dabei stellt die x-Achse das Intervall bis zum Einsetzen der Progression in Monaten dar, die y-Achse den prozentualen Anteil der progredienten Patientinnen.

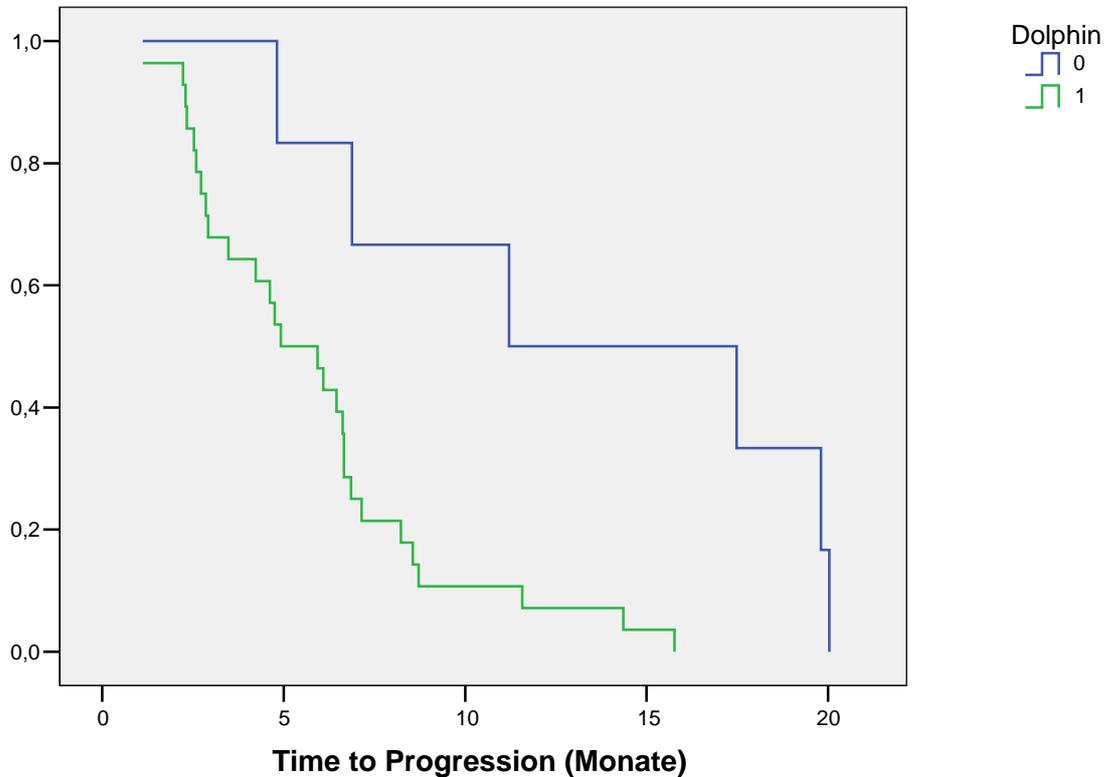
Die Kurve berücksichtigt 35 Patientinnen, die während des Beobachtungszeitraumes progredient wurden. Vier Patientinnen zeigten bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt keine Anhaltspunkte für ein Rezidiv.



**Abb. 20: Progressionsfreie Zeit**

Innerhalb der ersten eineinhalb Jahre schritt die Erkrankung bei 35 Patientinnen (89,7 %) fort. Die mediane progressionsfreie Zeit (TTP) beträgt 6,1 Monate, das längste progressionsfreie Intervall 20,0 Monate, das kürzeste Intervall 1,1 Monate.

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Time to Progression nach Studien getrennt.



**Abb. 21: Time to Progression (TTP) nach Studien getrennt**

Für die DOLPHIN-0 Studie ergibt sich eine mediane TTP von 11,2 Monaten, für die DOLPHIN-1 Studie eine mediane TTP von 4,9 Monaten. Damit ist der Unterschied zwischen den beiden Studien signifikant ( $p = 0,004$ ).

#### 4.4 Überlebensanalysen

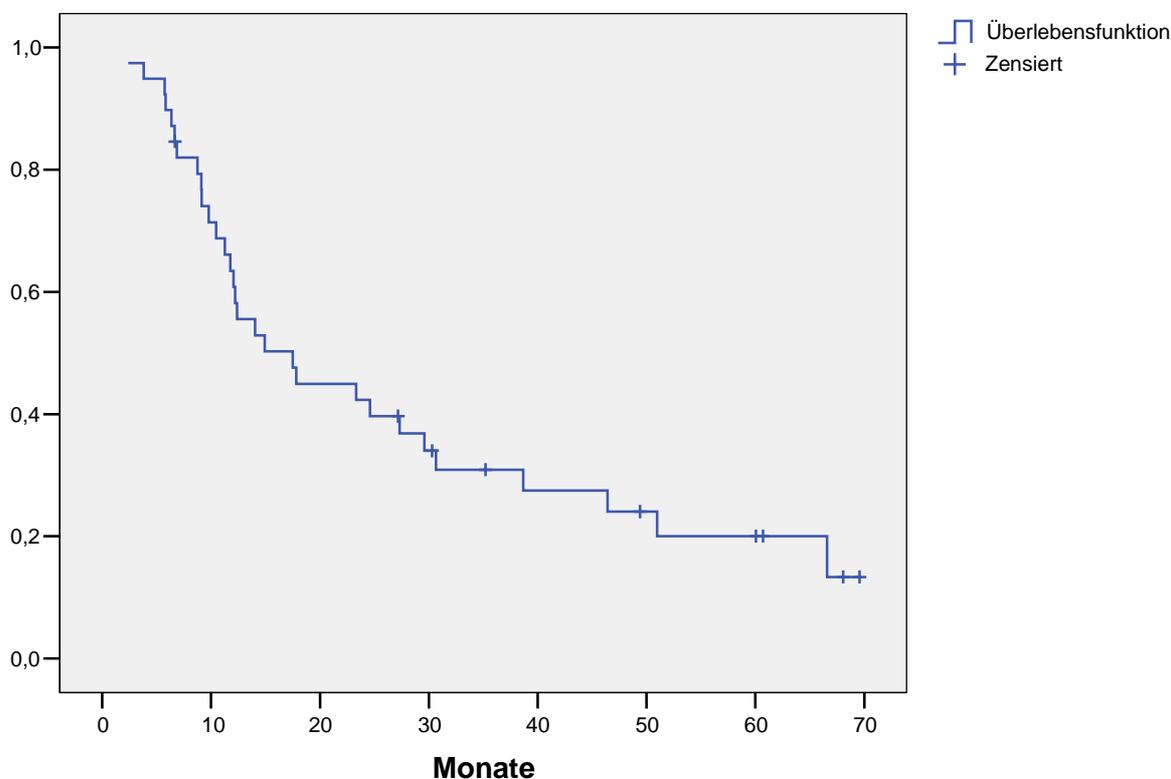
Die folgenden Überlebensanalysen basieren auf der Methode nach Kaplan-Meier.

Auf der Abszisse wird dabei die Beobachtungszeit in Monaten aufgetragen; die erste Hyperthermiesitzung liegt bei  $x = 0$ . Die Ordinate entspricht der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patientinnen. Zum Zeitpunkt der ersten Kombinationsbehandlung beträgt sie 100 % (bzw. 1,0). Die Graphik stellt den Tod als Folge des Ovarialkarzinoms bzw. das Überleben der Patientinnen dar.

Als Ereignis wird nur der Karzinom-assoziierte Todesfall gewertet.

#### 4.4.1 Überlebensraten für das Gesamtkollektiv

Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Gesamtkollektivs zeigt folgende Kurve:



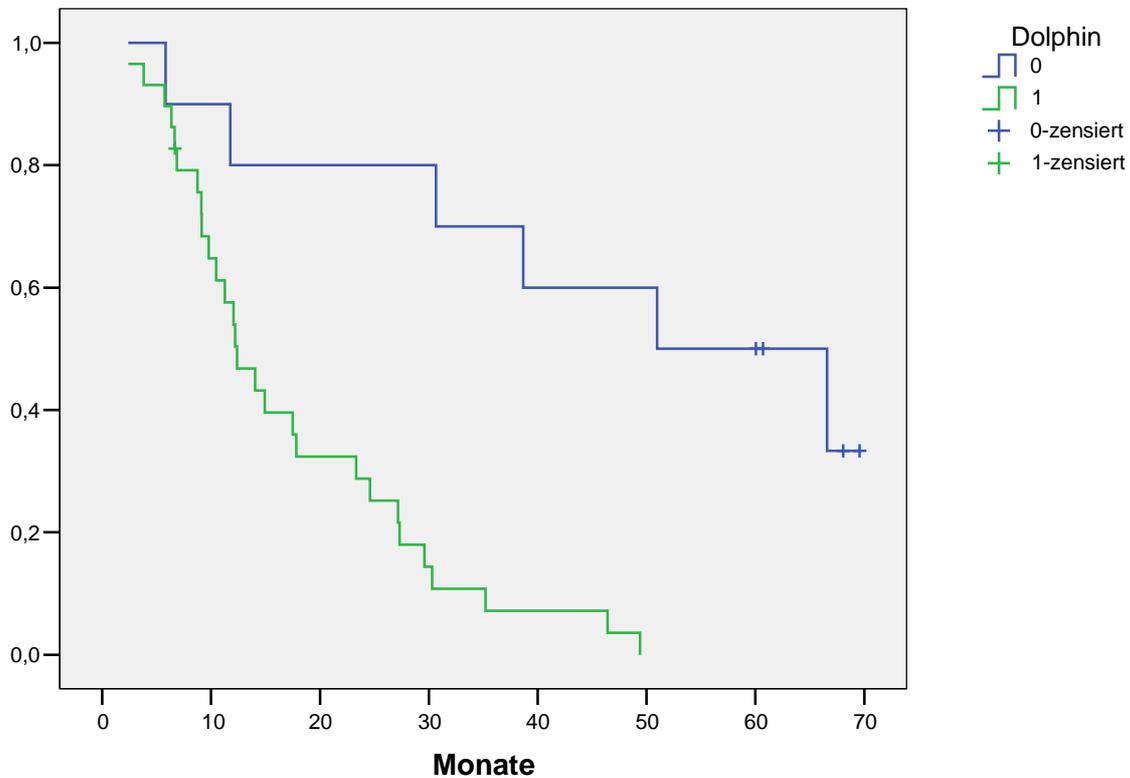
**Abb. 22: Überlebensraten des Gesamtkollektivs**

Von den 39 Patientinnen sind 30 Patientinnen innerhalb der ersten fünf und einhalb Jahre (66,6 Monaten) verstorben. Die mediane Überlebenszeit liegt bei 17,5 Monaten, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 20 %.

Nach einer Beobachtungszeit von 69,9 Monaten leben noch neun Patientinnen (23,1 %). Davon sind vier Patientinnen aus der DOLPHIN-0-Studie und fünf aus der DOLPHIN-1-Studie. Von diesen neun Patientinnen waren bis April 2006 vier Patientinnen (10,3 %) tumorfrei. Drei von ihnen waren nach dem DOLPHIN-0-Studienkonzept behandelt worden, eine Patientin nach dem DOLPHIN-1-Konzept. Die fünf anderen Patientinnen befinden sich im progredienten oder präfinalen Stadium.

#### 4.4.2 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Studienkonzept

Um die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Studienkonzept zu beschreiben, wurden die nachfolgenden Kurven erstellt.

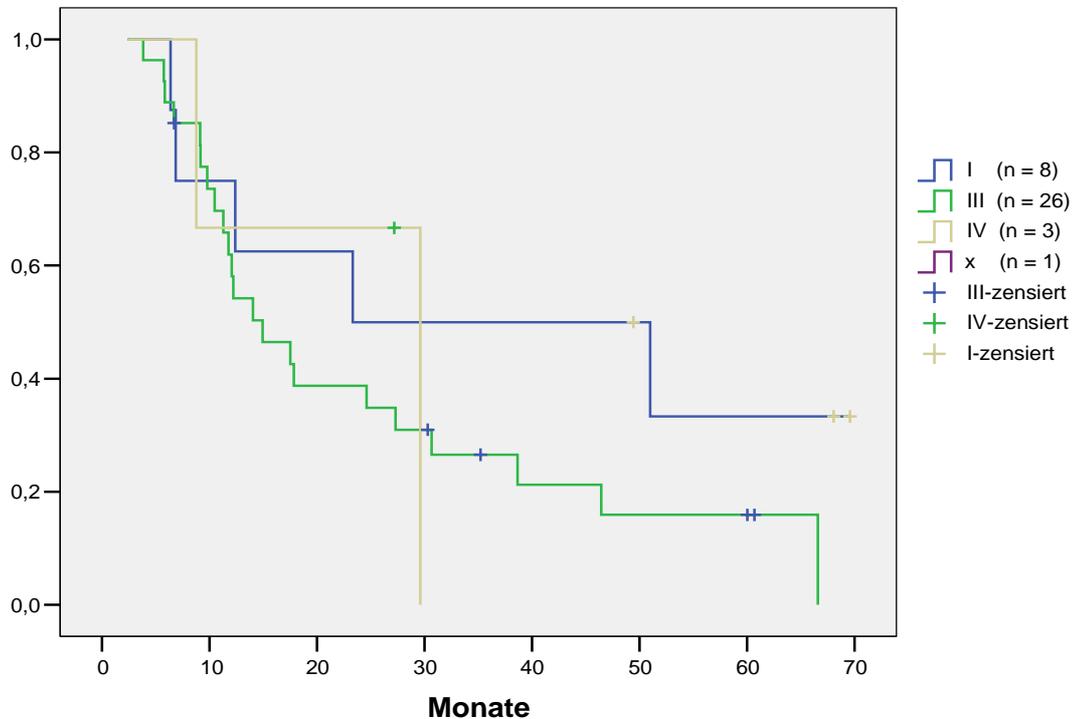


**Abb. 23: Überlebensraten der einzelnen Studien**

Die mediane Überlebenszeit der Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie lag bei 50,9 Monaten. Für die DOLPHIN-1-Studie lag sie bei 12,4 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag für Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie bei 50,0 %. Für die Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie kann nur eine 2-Jahres-Überlebensrate von 25,2 % angegeben werden. Nach dem log-rank-Test unterscheiden sich die beiden Kurven signifikant ( $p = 0,03$ )

### 4.4.3 Überlebensraten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Den Einfluss des FIGO-Stadiums auf das Gesamtüberleben zeigt die folgende Abbildung:



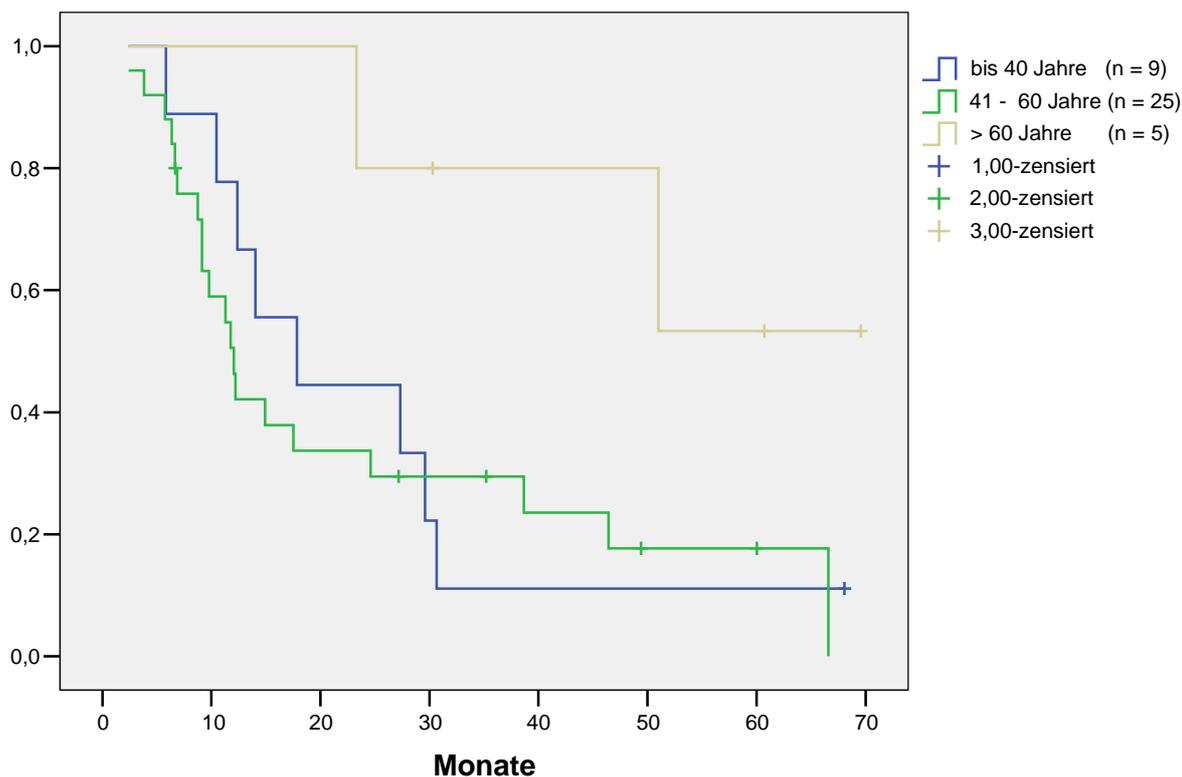
**Abb. 24: Überlebensraten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium**

Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen des FIGO-Stadium I betrug 23,3 Monate. Für Patientinnen im fortgeschrittenem Stadium FIGO III betrug das mediane Überleben 14,9 Monate. Für das FIGO-Stadium IV lag es bei 29,6 Monaten. Ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Kurven der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ( $p = 0,035$ ).

Aufgrund der niedrigen Fallzahlen der FIGO-Stadien (IV:  $n = 3$ ; I:  $n = 8$ ; III:  $n = 26$ ) sind diese Ergebnisse jedoch nur eingeschränkt zu bewerten.

#### 4.4.4 Überlebensraten in Abhängigkeit vom Alter

Um die Abhängigkeit des Überlebens vom Alter zu berechnen, wurden die Patientinnen in drei Gruppen eingeteilt. Die Patientinnen in Gruppe 1 waren unter 40 Jahre alt, Patientinnen der Gruppe 2 zwischen 41 und 60 Jahren, Patientinnen der Gruppe 3 waren älter als 60 Jahre. Folgende Überlebenskurven wurden erstellt:



**Abb. 25: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter**

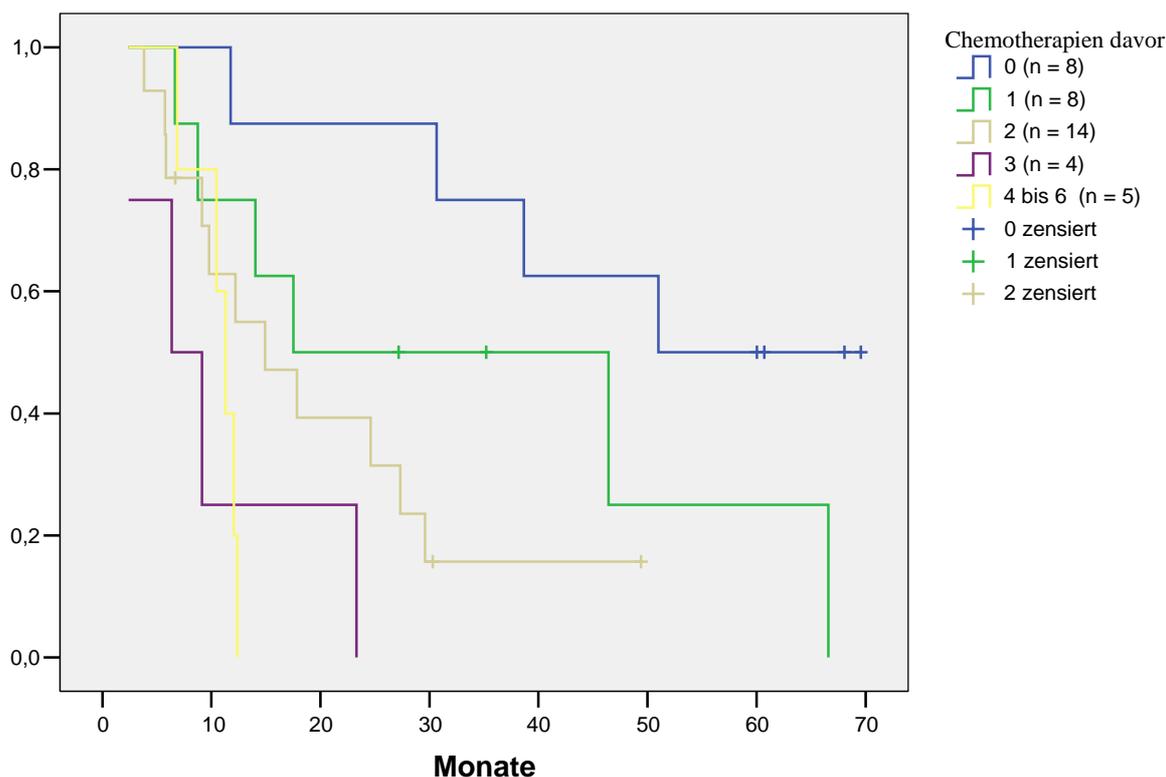
Neun Patientinnen waren zwischen 20 und 40 Jahre alt. Die mittlere Überlebenszeit betrug 24,0 Monate. Die Kurve unterscheidet sich signifikant von der Kurve der Patientinnen, die über 60 Jahre alt waren ( $p = 0,045$ ).

25 Patientinnen waren zwischen 41 und 60 Jahre alt. Die mittlere Überlebensrate betrug auch hier 24,0 Monate. Auch diese Kurve unterscheidet sich signifikant von der Kurve bezüglich der Patientinnen über 60 Jahren ( $p = 0,03$ ).

5 Patientinnen waren älter als 61 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit betrug für sie 55,4 Monate.

#### 4.4.5 Überlebensraten in Abhängigkeit von den Vorbehandlungen

Die Mehrzahl der Patientinnen war mehrfach vorbehandelt. Die folgende Abbildung untersucht die Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von den voraus gegangenen Chemotherapien dar.



**Abb. 26: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Vorbehandlungen**

Für die acht Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie, die noch keine Chemotherapie im Vorfeld erhalten hatten (vgl. 4.2.4.3), betrug die mediane Überlebenszeit 50,9 Monate.

Die Kurve unterscheidet sich signifikant von den Kurven der Patientinnen mit 2, 3 und 4 oder mehr vorausgegangenen Chemotherapien ( $p = 0,08$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,01$ ).

8 Patientinnen hatten eine first-line Chemotherapie abgeschlossen. Das mediane Überleben betrug für sie 17,5 Monate. Diese Kurve unterscheidet sich signifikant nur von der Kurve der Patientinnen mit 4 oder mehr Chemotherapien ( $p = 0,026$ ).

Die mediane Überlebenszeit für Patientinnen mit zwei vorausgegangenen Chemotherapien betrug 14,9 Monate. Ein signifikanter Unterschied zu Patientinnen mit drei oder mehr Chemotherapien findet sich nicht.

Die mediane Überlebensrate für Patientinnen mit drei Chemotherapien betrug 6,4 Monate. Die Patientinnen mit vier oder mehr Chemotherapien hatten eine mediane Überlebensrate von 11,3 Monaten.

#### 4.5 Ganzkörperhyperthermie – Ablauf und Durchführung

Im Weiteren werden die wichtigsten Parameter während der 189 Sitzungen analysiert.

Die maximale Körperkerntemperatur - rektal gemessen - lag im Durchschnitt bei 41,7 °C. Die Zeitdauer bis zum Erreichen des Plateaus betrug im Schnitt 162,9 Minuten. Die Plateauphase konnte durchschnittlich 63,1 Minuten (Ziel waren 60 Minuten) aufrecht gehalten werden. Mittels Glucoseinfusionen lag der maximale Blutglucosespiegel im Durchschnitt bei 375,4 mg/dl.

Die angeführte Tabelle gibt einen Überblick über die wichtigsten Werte:

Parameter	Mittelwert	Spannweite
Dauer bis Plateau (min)	162,9	77 - 360
Dauer des Plateau (min)	63,1	15 - 140
Max. Körperkerntemperatur (°C)	41,7	39,5 - 42,3
Max Blutglucosespiegel (mg/dl)	375,4	163 - 666

**Tabelle 3: Hyperthermie Eckdaten**

13 Sitzungen wurden in Vollnarkose durchgeführt. Davon wurden zehn Behandlungen mit Propofol und Remifentanyl eingeleitet. Die durchschnittliche Menge für Propofol lag bei 1441,4 mg/dl (832 mg/dl bis 1587 mg/dl), für Remifentanyl bei 6,1 mg/dl (2,5 mg/dl bis 10,7 mg/dl). 3 Vollnarkosen wurden nur mit Propofol durchgeführt.

Die Mehrzahl der Hyperthermien erfolgte in Analgosedierung. Dabei wurden Kombinationen aus Dormicum<sup>®</sup>/Fentanyl<sup>®</sup>, Dormicum<sup>®</sup>/Fentanyl<sup>®</sup>/Psyquil<sup>®</sup> oder Dormicum<sup>®</sup>/Fentanyl<sup>®</sup>/Atosil<sup>®</sup> eingesetzt. Durchschnittlich wurden 0,24 mg Fentanyl<sup>®</sup> (0,05 mg - 0,4 mg), 13,5 mg Dormicum<sup>®</sup> (2 mg - 47 mg), 11,94 mg Psyquil<sup>®</sup> (5 mg - 40 mg) und 23,4 mg Atosil<sup>®</sup> (10 mg - 50 mg) eingesetzt.

Fünf Patientinnen mussten in insgesamt 16 Sitzungen mit Katecholaminen unterstützt werden. In einem Fall kam es dabei auf Grund eines Nikotinabusus während der ersten und dritten Sitzung zu respiratorischen Komplikationen (vgl. 4.6.6.). Die zweite Patientin bot während drei Hyperthermiesitzungen eine passagere kardio-pulmonale Instabilität. Die Symptomatik

war unter Arterenol und Hydrocortison rasch rückläufig. Die dritte Patientin wurde während aller sechs Sitzungen mit Katecholaminen unterstützt. Nähere Angaben zur Problematik konnten nicht eruiert werden. Die vierte Patientin wurde in der ersten Hyperthermiesitzung bei einem Blutdruckabfall auf 72/40 mmHg mit Katecholaminen behandelt. Im vierten Zyklus kam es bei derselben Patientin während des Umlagerns zu einem Blutdruckabfall auf 53/30 mmHg. Es erfolgte die Gabe von Arterenol (4 x 0,01 mg über 30 Minuten). Zusätzlich wurde eine HAES-Infusion angelegt. Der Blutdruck stabilisierte sich daraufhin, so dass die Sitzung nicht abgebrochen werden musste. Die fünfte Patientin musste im ersten Zyklus mit Arterenol versorgt werden, im zweiten und dritten Zyklus mit Noradrenalin (max. 0,37 µg/kg KG/min). Nähere Angaben zu den Umständen konnten hierzu nicht gefunden werden.

## 4.6 Nebenwirkungen

Die im Folgenden ausgewerteten Toxizitäten richten sich nach den CTC-Kriterien der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO). Dabei wird zunächst die Toxizität im gesamten Patientenkollektiv beschrieben (n = 189 Zyklen), anschließend werden die beiden Studien getrennt voneinander dargestellt (DOLPHIN-0-Studie n = 58 Zyklen, DOLPHIN-1-Studie n = 131 Zyklen). Im Anhang der Arbeit sind die wichtigsten WHO-Toxizitätskriterien aufgelistet (Seite 67).

### 4.6.1 Myelotoxizität

Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörte die Myelotoxizität. Im Folgenden wird auf die einzelnen Blutzellen eingegangen.

#### 4.6.1.1 Leukozyten

Es entwickelten sich nach 145 Therapiezyklen Leukozytopenien I.- IV. Grades (76,7 %). Dabei entfielen 34 Sitzungen auf Grad I (18,0 %), 52 auf Grad II (27,5 %), 47 auf Grad III (24,9 %). Nach 12 Sitzungen (6,3 %) entwickelte sich eine Leukozytopenie IV. Grades. 44 der Hyperthermiebehandlungen (23,3 %) führten in Kombination mit Chemotherapie zu keiner Leukozytopenie entsprechend der Toxizitätskriterien.

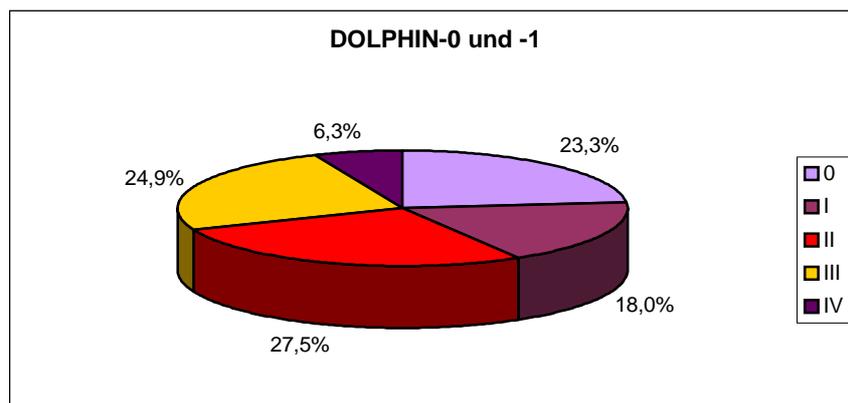
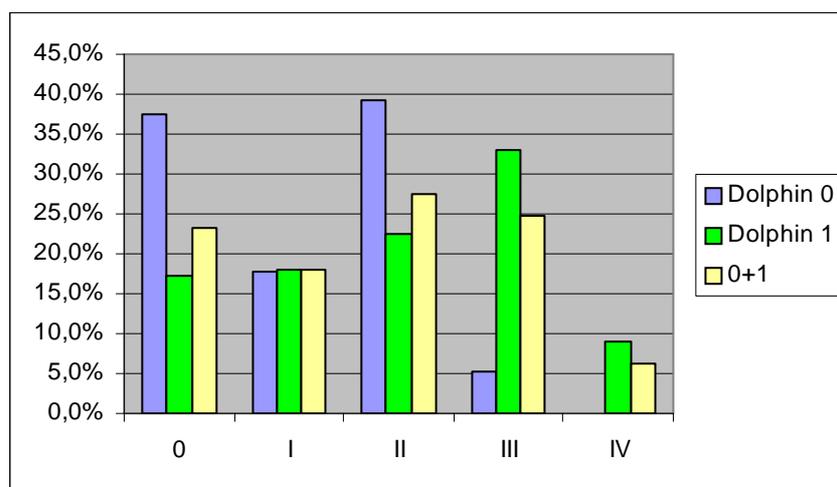


Abb. 27: WBC-Toxizität nach CTC-Kriterien (n = 189)

Wurden die beiden Studien getrennt voneinander untersucht, ergab sich folgendes Bild:



**Abb. 28: WBC-Toxizitäten nach Studien (n = 189)**

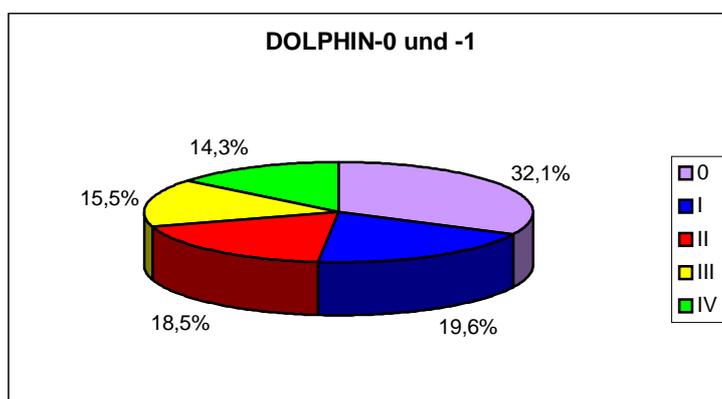
In der DOLPHIN-0-Studie lag der prozentuale Anteil an Leukozytopenien I. bis IV. Grades mit 62,6 % unter den Toxizitäten der DOLPHIN-1-Studie mit insgesamt 82,7 %.

Zwar war der Anteil an Leukozytopenien Grad II in der Studie-0 höher (39,3 % vs. 22,5 %), es traten jedoch weniger Leukozytopenien III. Grades auf (5,3 % vs. 33,1 %). Eine Leukozytopenie IV. Grades trat nur in der DOLPHIN-1-Studie auf (9,2 %).

#### 4.6.1.2 Granulozyten

Für 21 Zyklen der DOLPHIN-1-Studie fehlt die Angabe der Toxizitätsgrade bezüglich der Granulozyten. Damit beziehen sich die Angaben auf 168 Sitzungen.

Es zeigte sich, dass 114 Sitzungen (67,9 %) zu einem Abfall der Granulozyten entsprechend der CTC-Kriterien führten. Nach 24 Sitzungen (14,3 %) kam es dabei zu einem Schweregrad IV. 26 Sitzungen (15,5 %) führten zum Schweregrad III. 31 und 33 Sitzungen führten zum Toxizitätsgrad II und I (18,5 % bzw. 19,6 %).



**Abb. 29: Granulozyten-Toxizität nach CTC-Kriterien (n = 168)**

Die Verteilung der einzelnen Toxizitätsgrade stellte sich in den beiden Studien wie folgt dar:

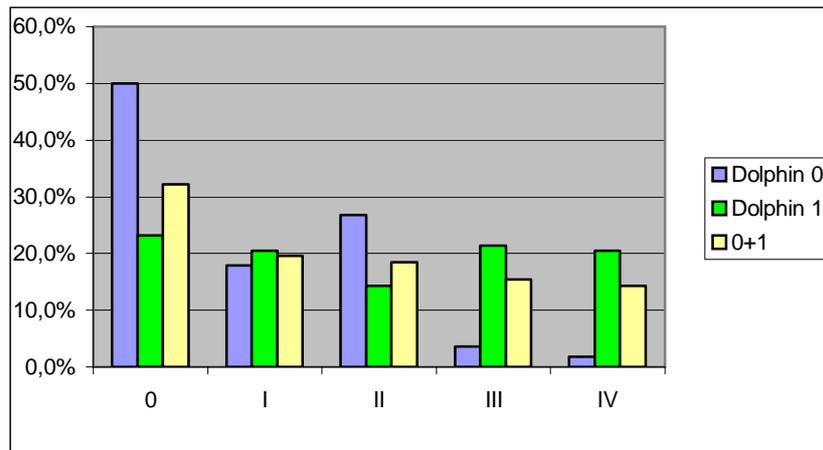


Abb. 30: Granulozyten-Toxizität nach Studien (n = 168)

Der Toxizitätsschweregrad I trat in der DOLPHIN-1-Studie häufiger auf, als in der DOLPHIN-0-Studie (20,5 % vs. 17,8 %). Der Schweregrad II lag in der DOLPHIN-0-Studie über dem der DOLPHIN-1-Studie (26,7 % vs. 14,2 %). Die Toxizitätsgrade III und IV wurden in der DOLPHIN-1-Studie häufiger beobachtet als in der DOLPHIN-0-Studie (21,4 % vs. 3,5 % und 20,5 % vs. 1,8 %).

#### 4.6.1.3 Thrombozyten

Nach den 189 Behandlungen kam es in 104 Fällen (55,0 %) zu einem Abfall der Thrombozyten zwischen Grad I bis IV. Dabei trat nach 33 Behandlungen Grad I (17,5 %) auf, nach 22 Behandlungen Grad II (11,6 %) und nach 34 Behandlungen Grad III (18,0 %). In 15 Zyklen (7,9 %) entwickelte sich eine Thrombozytopenie IV. Grades.

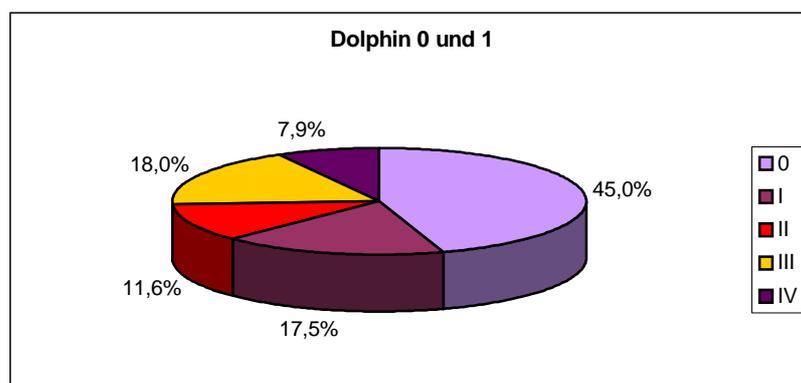


Abb. 31: Thrombozyten-Toxizität nach CTC-Kriterien (n = 189)

Vergleicht man wieder die beiden Studientypen untereinander, ergibt sich folgendes Bild:

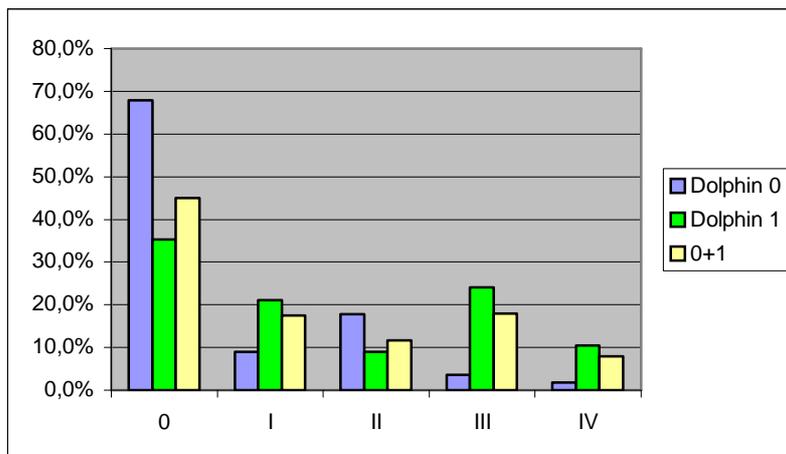


Abb. 32: Thrombozyten-Toxizität nach Studien (n = 189)

Die Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie litten insgesamt unter weniger Thrombozytopenien I. bis IV. Grades (32,2 %) als Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie (64,7 %).

Der prozentuale Anteil an Thrombozytopenien Grad II lag bei Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie über dem der Vergleichsgruppe (17,9 % vs. 9 %). Thrombozytopenien Grad III und Grad IV traten in der DOLPHIN-0-Studie seltener auf als in der DOLPHIN-1-Studie (3,6 % vs. 24,1 % und 1,8 % vs. 10,5 %).

#### 4.6.1.4 Hämoglobin

In der Mehrzahl der Fälle entwickelte sich eine Anämie I. oder II. Grades. Dabei trat der Schweregrad I nach 85 Behandlungen auf (45,0 %), der Schweregrad II nach 49 Behandlungen (25,9 %). Eine Anämie III. und IV. Grades entwickelten sich nach 4 bzw. 5 Behandlungen (2,1 % bzw. 2,6 %).

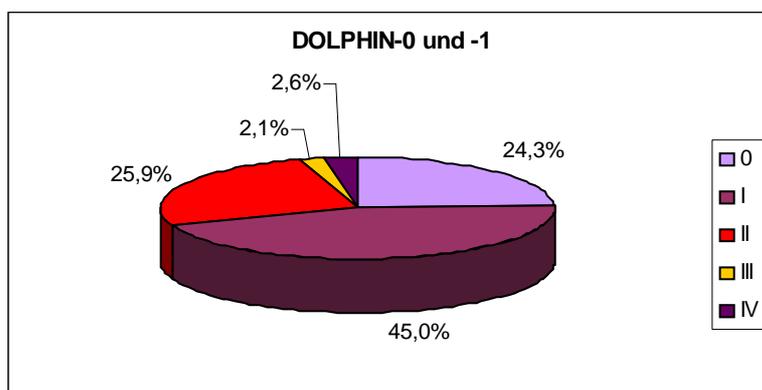
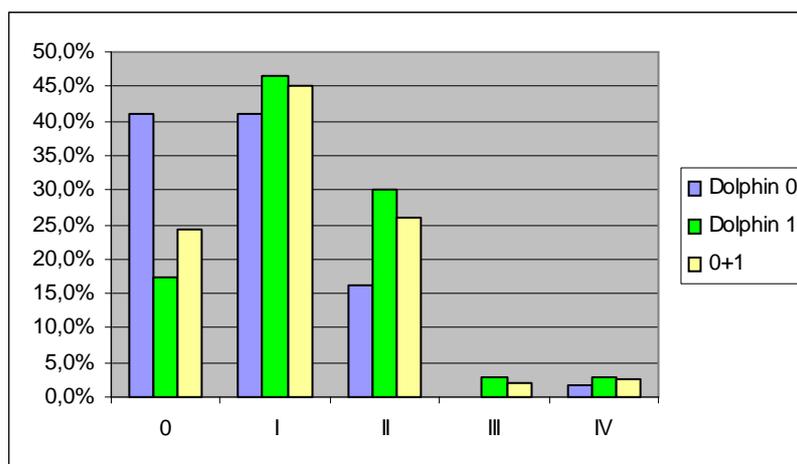


Abb. 33: Hämoglobin-Toxizität nach CTC-Kriterien (n= 189)

Die nachfolgende Abbildung stellt die beiden Studien getrennt voneinander dar:



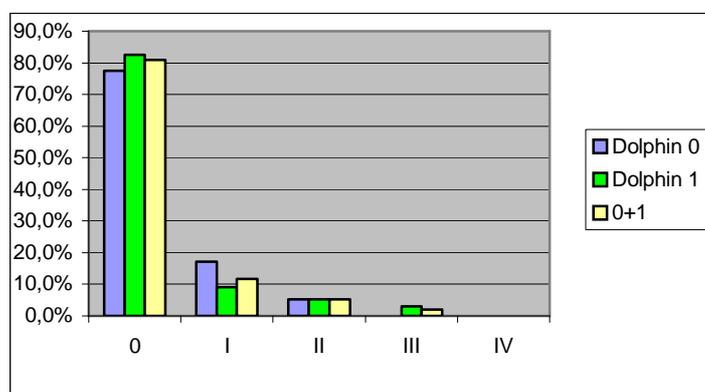
**Abb. 34: Hämoglobin-Toxizitäten nach Studien (n = 189)**

In der DOLPHIN-0-Studie konnte nach 59,0 % der Sitzungen eine Anämie I., II. oder IV. Grades diagnostiziert werden. Dabei fielen auf Grad I 41,1 %, auf Grad II 16,1 %, auf Grad IV 1,8 %. Die Toxizitätsgrade I-IV traten in der DOLPHIN-1-Studie nach insgesamt 82,7 % der Behandlungen auf. Dabei wurde in 46,6 % der Fälle ein Toxizitätsgrad I diagnostiziert. 30,1 % fielen auf Grad II, jeweils 3 % auf Grad III und IV.

#### 4.6.2 Infektionen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Behandlung gehörten Infektionen. Insgesamt traten sie nach 36 von 189 Sitzungen (19,0 %) auf. Dabei handelte es sich vor allem um Harnwegsinfekte, Herpes labialis und Mucositiden.

Eine medikamentöse Behandlung war in der Mehrzahl der Fälle nicht nötig. In hartnäckigen Fällen wurde Aciclovir lokal angewendet oder kurzzeitig eine antibiotische Therapie durchgeführt. Die Verteilung der Schweregrade stellte sich in den beiden Studien wie folgt dar:



**Abb. 35: Verteilung der Infektions-Schweregrade nach Studien (n = 189)**

Nach 18 Sitzungen (13,8 %) entwickelten sich in der DOLPHIN-1-Studie Infektionen zwischen Schweregrad I und II. Damit lag der prozentuale Anteil an Infektionen in der DOLPHIN-0-Studie mit 13 Fällen (22,4 %) höher als in der DOLPHIN-1-Studie. Allerdings traten in der DOLPHIN-0-Studie keine Toxizitäten III. Grades auf. Bei den fünf Schweregraden III. Grades in der DOLPHIN-1-Studie (3,8 %) handelte es sich zweimal um Pneumonien (vgl. Punkt 4.6.6 Pulmonale Komplikationen) und in drei Fällen um schwer erosive Mucositiden.

### 4.6.3 Gastrointestinale Nebenwirkungen

Von den 189 Behandlungen führten 106 an den folgenden Tagen zu leichter Übelkeit (56,1 %). Die Nahrungsaufnahme war dadurch aber nicht beeinträchtigt (Grad I). Nach 27 Zyklen (14,3 %) kam es zu mäßiger Übelkeit. (Grad II). Nach insgesamt 9 Zyklen (4,7 %) litten Patientinnen unter starker Übelkeit (Grad III)

Die Verteilung der Schweregrade an Übelkeit stellt sich wie folgt dar:

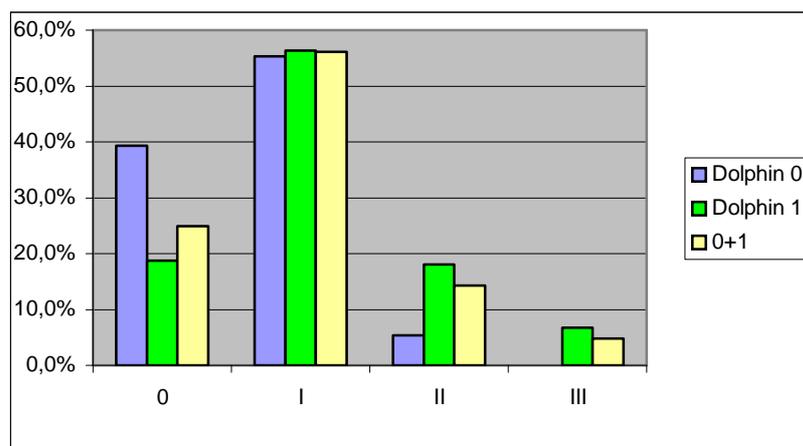
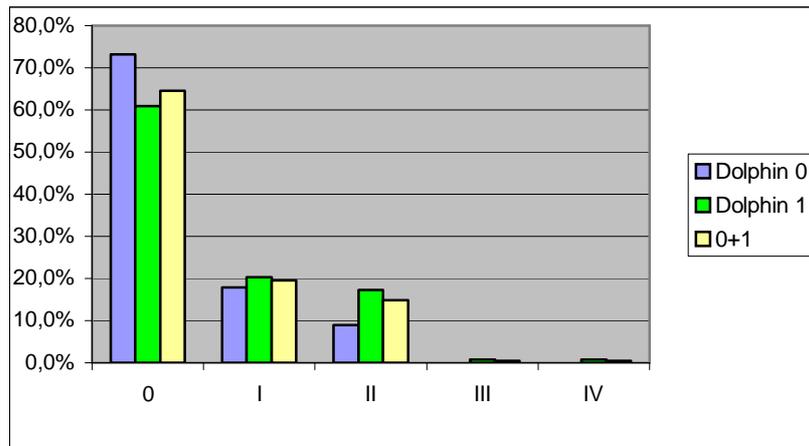


Abb. 36: Verteilung der Schweregrade an Übelkeit nach Studien (n = 189)

Die Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie litten etwas mehr an Übelkeit Grad I als Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie (56,3 % vs. 55,4 %). Größer war der Unterschied beim Schweregrad II mit 18,1 % vs. 5,4 %. Der Schweregrad III trat in neun Fällen (6,8 %) nur in der DOLPHIN-1-Studie auf.

Außerdem führten 36 aller 189 Hyperthermiesitzungen zu Erbrechen des Schweregrades I, (19,0 %). Nach 38 Behandlungen trat der Schweregrad II auf (14,8 %). Je 1 Schweregrad III und IV konnte eruiert werden.

Die nachfolgende Abbildung fasst die Ergebnisse nach Studien getrennt zusammen:



**Abb. 37: Verteilung der Schweregrade von Erbrechen nach Studien**

Der Anteil an Patientinnen mit Erbrechen des Schweregrades I war in beiden Studien ähnlich hoch (17,9 % vs. 19,5 %). Erbrechen mit sechs bis zehn Episoden pro Tag (Grad III) oder mehr als 10 Episoden pro Tag (Grad IV) trat mit je einem Fall nur in der DOLPHIN-1-Studie auf.

Insgesamt kam es nach 20 Sitzungen bei neun Patientinnen zu einer Diarrhö Grad I (10,6 %). 3 Sitzungen davon waren nach dem DOLPHIN-0-Schema durchgeführt worden. Damit trat der Schweregrad I in der DOLPHIN-0-Studie mit 5,2 % seltener auf als in der DOLPHIN-1-Studie (12,9 %). Bei zwei der neun Patientinnen kam es während der Behandlung nach drei der 189 Zyklen (1,6 %) zum Schweregrad II. Beide waren nach dem DOLPHIN-1-Konzept behandelt worden, so dass bezogen auf 131 Zyklen dieser Studie der Wert 2,3 % beträgt.

Nach 24 Sitzungen (12,7 %) entwickelten sieben Patientinnen eine Obstipation.

Dabei stammten zwei Patientinnen aus der DOLPHIN-0-Studie. Nach vier Zyklen entwickelte sich bei ihnen eine Obstipation Grad I (6,8 %), nach zwei Zyklen eine Obstipation Grad II (3,4 %). Damit kam es in der DOLPHIN-0-Studie seltener zum Schweregrad I als in der DOLPHIN-1-Studie, in der nach 12 Zyklen der Schweregrad I (9,2 %) auftrat. Zweimal trat der Schweregrad II auf (1,5 %). In vier Fällen kam es zur Toxizität III. Grades (3,1 %).

Bei einer Patientin der DOLPHIN-1-Studie nahm die Obstipation bis zur Ileussympptomatik zu, so dass eine notfallmäßig stationäre Behandlung erforderlich wurde.

Nach 13 Sitzungen wurde eine Stomatitis diagnostiziert (6,9 %). Dabei traten 5 Fälle (8,9 %) im DOLPHIN-0-Konzept auf. Sie alle wurden als Schweregrad I eingestuft. Von den acht

Stomatitiden (6,1 %) der DOLPHIN-1-Studie wurden fünf auf Grad I (3,8 %) und drei auf Grad II (2,3 %) eingestuft.

#### **4.6.4 Hepatotoxizität, Nephrotoxizität**

In acht Fällen kam es zu einem Anstieg der Transaminasen (4,2 %). Sechs fielen auf den Toxizitätsgrad I (3,2 %). Zwei weitere Patientinnen entwickelten einen Toxizitätsgrad II (1,0 %). Bis auf eine Toxizität traten alle in der DOLPHIN-1-Studie auf.

Drei Patientinnen zeigten erhöhte Bilirubinwerte entsprechend Grad I (1,6 %). Eine der Patientinnen entwickelte aufgrund von zahlreichen Filiae in der Leber eine Cholestase (Grad II). Diese Patientinnen stammten aus der DOLPHIN-1-Studie (2,3 %).

Die alkalische Phosphatase und Kreatinin stiegen nach fünf (2,6 %) bzw. sieben Sitzungen (3,7 %) an. Bei der alkalischen Phosphatase traten dabei viermal Grad I und einmal Grad III auf. Alle Patientinnen waren aus der DOLPHIN-1-Studie (3,1 % bzw. 0,8 %). Die Kreatininwerte lagen in der DOLPHIN-1 Studie viermal im Bereich des Toxizitätsgrades I (3,1 %) und zweimal im Bereich des Toxizitätsgrades II (1,5 %). Ein Schweregrad II trat in der DOLPHIN-0-Studie auf (1,7 %).

#### **4.6.5 Alopezie**

Die Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie erlitten im Laufe der Behandlung einen totalen Haarausfall (Grad II).

Bis auf 2 Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie, die keinen oder nur sehr leichten Haarausfall bemerkten, litten auch die übrigen 27 Patientinnen an Alopezie II. Grades.

#### **4.6.6 Pulmonale Komplikationen**

Fünf Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie zeigten nach sieben Sitzungen Komplikationen an der Lunge (5,4 %).

Davon entwickelten zwei Patientinnen eine Pneumonie (vgl. Punkt 4.6.2). Unter antibiotischer Therapie heilten diese komplikationslos aus. Eine Patientin entwickelte in vier Zyklen eine Dyspnoe entsprechend den Toxizitätsstufen II und III. Bei der vierten Patientin kam es zur Belastungsdyspnoe des Schweregrades II.

Bei einer weiteren Patientin wurde durch die ZVK-Anlage ein Mantelpneumothorax gesetzt, der jedoch asymptomatisch blieb. Unter engmaschiger Kontrolle der Patientin bildete sich dieser von alleine zurück.

In der DOLPHIN-0-Studie entwickelten drei Patientinnen nach insgesamt acht Sitzungen respiratorische Komplikationen (13,8 %). Dabei wurde siebenmal der Toxizitätsgrad I festgestellt. Eine der drei Patientinnen entwickelte zusätzlich eine Dyspnoe Grad II. Bei dieser Patientin kam es während der ersten und dritten Sitzung zu erheblichen respiratorischen Komplikationen, welche anamnestisch auf einen Nikotinabusus zurückzuführen waren. Die Behandlung wurde in der dritten Sitzung 15 Minuten nach Erreichen des Plateaus abgebrochen. Weitere Zyklen waren nicht zu verantworten, weshalb die Behandlung nach drei Zyklen beendet wurde (vgl. Punkt. 4.5).

#### **4.6.7 Kardiale Komplikationen**

Eine Patientin der DOLPHIN-1-Studie zeigte während der ersten beiden Hyperthermie-sitzungen monomorphe Extrasystolen mit teilweise tachykardem Muster. Nach Rücksprache mit der Anästhesie konnte hier durch 2 Ampullen  $Mg^{2+}$  und 20 mval  $K^+$  eine Stabilisierung erfolgen, so dass die Therapie nicht abgebrochen werden musste. Während des zweiten Zyklus wurden die monomorphen Extrasystolen mit Esmolol behandelt. (1 Ampulle über 1 Stunde alle 5 bis 10 Minuten).

Eine zweite Patientin der DOLPHIN-1-Studie zeigte in der Aufwachphase Bigeminus und Blockbildung. Die ventrikulären Extrasystolen wurden am darauf folgenden Tag seltener; allerdings fand sich noch eine T-Negativierung in  $v_2$ . Die daraufhin durchgeführte Überprüfung der Herzenzyme fiel negativ aus.

Eine Patientin aus der DOLPHIN-0-Studie klagte nach einem Zyklus über Herzrasen. Auch dieses klang jedoch ohne weitere Komplikationen von alleine ab.

#### **4.6.8 Neurologische Komplikationen**

Zwölf Patientinnen gaben nach insgesamt 32 Sitzungen (16,9 %) Parästhesien in Händen und/oder Füßen an. Dabei wurde der Toxizitätsgrad I nicht überschritten. Von den 32 Sitzungen waren 19 Sitzungen nach dem DOLPHIN-1 Schema (14,5 %) und 13 Sitzungen nach dem DOLPHIN-0 Schema (22,4 %) durchgeführt worden.

#### **4.6.9 Ototoxische Komplikationen**

Eine Patientin der DOLPHIN-0-Studie gab eine Hörminderung nach den ersten beiden Hyperthermiesitzungen an. Ein HNO-Konsil stellte bei objektiver Hörprüfung eine Normakusis fest.

Eine weitere Patientin der DOLPHIN-0-Studie entwickelte bei geschwächter Abwehrlage eine Otitis media. Diese heilte unter antibiotischer Therapie (Amoxicillin 750 mg 3x1) komplikationslos ab.

#### **4.6.10 Sehstörungen**

Zwei Patientinnen, beide aus der DOLPHIN-1-Studie, gaben vorübergehendes Flimmern und unscharfes Sehen an. Diese Nebenwirkungen klangen von selbst wieder ab.

#### **4.6.11 Hauterscheinungen, Allergien**

Während 11 Sitzungen (5,8 %) kam es zu Verbrennungen I. Grades (Brandblasen). Davon traten vier im DOLPHIN-0-Studienkonzept auf (6,8 %), sieben im DOLPHIN-1 Konzept (5,3 %). Zwei Patientinnen erlitten Verbrennungen II. Grades (1,1 %). Beide wurden nach dem DOLPHIN-1-Schema behandelt (1,5 %). Drei Sitzungen führten zu Verbrennungen III. Grades (1,6 %). Dabei handelte es sich in einem Fall um eine Blase an der linken Ferse. Die gleiche Patientin entwickelte am Gesäß eine Brandblase III. Grades. Beide Stellen heilten komplikationslos aus. Die zweite Patientin erlitt eine Verbrennung III. Grades am linken Unterarm. Auch hier kam es zum komplikationslosen Abheilen. Diese beiden Patientinnen stammten aus der DOLPHIN-1-Studie (1,5 %).

Während sechs Sitzungen kam es bei fünf Patientinnen zu allergischen Reaktionen. Drei Patientinnen wurden nach dem DOLPHIN-0-Konzept behandelt.

Eine der Patientinnen klagte dabei über Gesichtsrötung, Herzrasen und Übelkeit. Sie erhielt daraufhin 250 mg Decortin<sup>®</sup> per os. Die zweite Patientin litt neben der Gesichtsrötung an einer leichten Dyspnoe. Sie erhielt ebenfalls 250 mg Decortin<sup>®</sup> per os. Die dritte Patientin wurde aufgrund von Gesichtsrötung und Hitzegefühl mit 20 mg Isokortin behandelt. Bei allen Patientinnen konnte die Therapie fortgesetzt werden.

Die erste Patientin aus der DOLPHIN-1-Studie litt während des zweiten Zyklus an einem Gesichtödem, Ganzkörpererötung und leichter Dyspnoe, nach dem vierten Zyklus unter Gesichtsrötung, Dyspnoe und retrosternalen Schmerzen. Sie erhielt deshalb nach den betroffenen Zyklen 20 mg bzw. 25 mg Isokortin i.v. Die zweite Patientin zeigte eine allergische

Reaktion Grad II und erhielt daraufhin 250 mg Solu Decortin® i.v. sowie eine Ampulle Fenistil i.v. Die Therapie konnte auch in diesen Fällen fortgeführt werden.

#### **4.6.12 Fieber**

Nach drei Sitzungen (1,6 %) kam es zu neutropenem Fieber. Alle drei Patientinnen stammten aus der DOLPHIN-1-Studie. Nach den CTC-Kriterien lag dabei zweimal Grad I vor. Eine Patientin entwickelte Temperaturen über 38 °C (Grad II). Nähere Angaben zur Behandlung liegen nicht vor (3-fach Antibiose, Umkehrisolation)

#### **4.7 Dosisreduktion, supportive Therapie**

Die Dosis der Chemotherapie musste auf Grund von Myelotoxizität in der DOLPHIN-1-Studie in 24 Zyklen (18,3 %), in der DOLPHIN-0-Studie in 2 Zyklen (3,4 %) reduziert werden.

Zweimal (1,5 %) wurde die Dosis auf Grund von Nephrotoxizität reduziert. Beide Fälle traten in der DOLPHIN-1-Studie auf.

In einem Fall (0,7 %) wurde die Dosis wegen starker Emesis reduziert. Diese Patientin war nach dem DOLPHIN-0-Studienkonzept behandelt worden.

Die Dosisreduktion richtete sich dabei nach den unter Punkt 3.3.2. aufgeführten Schemata.

In insgesamt 28 Fällen (14,8 %) erfolgte eine Intervallverlängerung, davon vier in der DOLPHIN-0-Studie (6,9 %). Der prozentuale Anteil in der DOLPHIN-1-Studie lag mit 24 Intervallverlängerungen bei 18,3 %. Hauptgrund war die Myelotoxizität. In sieben Zyklen waren die Gründe für eine Intervallverlängerung 1 x Mantelpneumothorax, 1 x Harnwegsinfekt, 1 x erhöhte Nierenwerte, 2 x allgemeine Schwäche, 1 x Ileussymptomatik und 1 x organisatorische Gründe.

Nach insgesamt 104 Sitzungen (55,0 %) war die Gabe von - teils mehrfachen - G-CSF-Injektionen (Granocyte®) notwendig.

In der DOLPHIN-0-Studie kam nach 52 Sitzungen (89,7 %) Granocyte® zum Einsatz. In der DOLPHIN-1-Studie wurde Granocyte® nach 52 Sitzungen (39,7 %) angewandt.

Nach 78 Sitzungen (41,3 %) wurde EPO verabreicht. Davon fanden 46 Anwendungen in der DOLPHIN-0-Studie (79,3 %) statt, 32 in der DOLPHIN-1-Studie (24,4 %).

Außerdem wurden 46 Erythrozyten- und 34 Thrombozytenkonzentrate appliziert. In der DOLPHIN-0-Studie mussten in 5 Zyklen (8,6 %) 15 Erythrozytenkonzentrate eingesetzt werden. In der DOLPHIN-1-Studie wurden nach 15 Behandlungen (11,5 %) insgesamt 31 Konserven benötigt.

In der DOLPHIN-0-Studie wurden nach sieben Behandlungen insgesamt 20 Thrombozytenkonzentrate benötigt (12,7 %), in der DOLPHIN-1-Studie nach sechs Behandlungen 14 Konzentrate (4,5 %).

Die nachfolgende Tabelle fasst die wichtigsten Nebenwirkungen zusammen:

	<b>Toxizitätsgrad (%) n = 189</b>			
	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>	<b>IV</b>
Leukozyten	18,0	27,5	24,9	6,3
Thrombozyten	17,5	11,6	18,0	7,9
Hb	45,0	25,9	2,1	2,6
Infektionen	11,6	5,3	1,6	0,0
Übelkeit	56,1	14,3	4,7	0,0
Erbrechen	19,0	14,8	0,5	0,5
Diarrhö	10,6	1,6	0,0	0,0
Obstipation	8,5	2,1	2,1	0,0
Leber	6,8	1,6	0,0	0,0
Niere	2,1	1,6	0,0	0,0
Lunge	3,7	2,6	0,5	0,0
Verbrennungen	5,8	1,1	1,6	0,0

**Tabelle 4: Verteilung der Toxizitätsgrade nach CTC-Kriterien**

## 5 Diskussion

Der Einsatz von Hyperthermie in multimodalen Therapiekonzepten gewann durch zahlreiche durchgeführte Studien zunehmend an Interesse. Gründe hierfür waren:

- 1) signifikant verbesserte Ansprech- und Überlebensraten in definierten klinischen Situationen;<sup>16,24,48,54,56,63,68,69</sup>
- 2) technische Verbesserungen und finanzierbare Ausrüstungen, die
- 3) zu einer praktikablen und gut verträglichen Therapiemöglichkeit führen;
- 4) die Möglichkeit zur systemischen Behandlung von Patienten mit disseminierten oder anatomisch schwer zugänglichen Tumorerkrankungen (neoadjuvant, adjuvant).<sup>16,23</sup>

Die beiden prospektiven Phase-II-Studien zur Behandlung des primären und rezidivierenden Ovarialkarzinoms, DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1, werden nachfolgend im Vergleich mit der internationalen Literatur betrachtet.

Aus der zahlreichen Literatur werden zunächst die wichtigsten und aktuellen Studien vorgestellt. In den folgenden Kapiteln sollen die einzelnen Untersuchungsergebnisse aus DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1 mit den internationalen Erkenntnissen verglichen werden. Von besonderem Interesse sind dabei die Ansprech- und Überlebensraten sowie die Toxizitäten und therapieassoziierten Nebenwirkungen.

### 5.1 Aktueller Stand der Literatur

*Aus der Vielzahl der Literatur über Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie setzen sich speziell mit der Problematik des Ovarialkarzinoms folgende vier Studien auseinander:*

**Westermann** untersuchte in ihrer Studie aus dem Jahre 2001 die Wirkungen einer Kombinationstherapie aus Carboplatin mit Ganzkörperhyperthermie bei Patientinnen mit Platin resistenten Ovarialkarzinomen.<sup>59</sup> Ziel der Studie war die Prüfung, ob die Anwendung von Ganzkörperhyperthermie Platinresistenz überwinden kann.

Von September 1995 bis Juli 1999 wurden 16 Patientinnen in die Studie aufgenommen.

Insgesamt wurden 44 Kombinationstherapien durchgeführt, im Durchschnitt 2,7 pro Patientin. Die mittlere AUC von Carboplatin lag bei 6,72. Die Ganzkörperhyperthermie erfolgte mit dem Gerät Aquatherm<sup>®</sup>. Zwei Patientinnen wurden in die Auswertung der Ansprechraten nicht einbezogen. Beide hatten auf Grund hoher Toxizitäten nur einen Zyklus der Therapie erhalten.

Die Studie stützt die These, dass Ganzkörperhyperthermie eine Resistenz gegenüber platinhaltiger Substanzen überwinden kann.

**Douwes** bestätigte in seiner 2004 veröffentlichten Studie die Wirksamkeit der Ganzkörperhyperthermie bei Patientinnen mit rezidivierendem, platinresistentem Ovarialkarzinom.<sup>15</sup> Insgesamt nahmen an der Studie 21 Frauen teil. Davon erhielten 15 Patientinnen eine Kombinationstherapie aus Ganzkörperhyperthermie und Carboplatin (400 mg/m<sup>2</sup>). Sechs Patientinnen erhielten statt Carboplatin Cisplatin, in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup>.

Alle Patientinnen haben die Therapie gut toleriert; die erzielte Verbesserung der Lebensqualität war für die Patientinnen von höchster Priorität.

Die Arbeitsgruppe um **Jaeger** berichtete im Jahre 2000 in einem Paper über die Ergebnisse einer Kombinationstherapie aus Ganzkörperhyperthermie und Carboplatin bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.<sup>30</sup> 36 Patientinnen wurden in die Studie aufgenommen. Die AUC von Carboplatin betrug 8. Die Hyperthermiebehandlungen erfolgten mit dem Gerät Aquatherm<sup>®</sup>. Von den 36 Patientinnen konnten 28 Patientinnen bezüglich der Toxizitäten evaluiert werden. In 6 Fällen traten Herzrhythmusstörungen mit transienten Ischämiezeichen im EKG auf. Für eine Patientin konnte kein follow-up erhoben werden. Bei einer weiteren Patientin wurde eine zweite Krebserkrankung diagnostiziert.

Die Studie bewertet die Ganzkörperhyperthermie als wirksame Behandlungsmöglichkeit bei Patientinnen mit metastasiertem Ovarialkarzinom.

**Alvarez Secord** untersuchte in seiner 2005 veröffentlichten Arbeit die Wirkungen der Kombination aus intravenösem Doxil<sup>®</sup> (Wirkstoff: liposomales Doxorubicin) und Ganzkörperhyperthermie bei Patientinnen mit rezidivierendem oder anhaltendem Ovarialkarzinom.<sup>2</sup> In die Studie wurden 30 Patientinnen aufgenommen. Die Patientinnen erhielten 40 mg/m<sup>2</sup> Doxil<sup>®</sup> als 1-h Infusion gefolgt von Ganzkörperhyperthermie. Die Erwärmung des Körpers erfolgte mit dem BSD Sigma 60 System.

Insgesamt wurden 125 Zyklen appliziert, im Durchschnitt 4,2 pro Patientin.

Die Studie bewertet die Kombination aus Hyperthermie und liposomaler Chemotherapie zusammenfassend als gut verträgliche und vielversprechende Therapie.

*Auch die beiden folgenden Studien diskutieren den Stellenwert der Ganzkörperhyperthermie mit Chemotherapie. Hierbei handelt es sich jedoch um Tumore anderer Entität oder Patientenkollektive mit unterschiedlichen Tumoren.*

In den Niederlanden publizierte im Jahre 2004 **Richel** eine prospektive Phase-II-Studie zur Effektivität und Toxizität einer Kombination aus 41,8 °C Ganzkörperhyperthermie und Carboplatin beim rezidivierenden und/oder metastasierten Zervixkarzinom.<sup>40</sup>

An der Studie nahmen 25 Patientinnen teil. In der Auswertung konnten 21 Frauen evaluiert werden.

Vier Patientinnen schieden aus der Studie aus, da sie nur einen Zyklus der Therapie erhalten hatten. Eine dieser 4 Patientinnen verstarb an rascher Tumorprogression, eine Patientin lehnte die weitere Behandlung ab; zwei Patientinnen schieden wegen schwerer Toxizitäten aus der Studie aus.

Insgesamt wurden 82 Zyklen appliziert, im Durchschnitt 3,3 pro Patientin. Die Erwärmung des Körpers erfolgte mit dem Gerät Aquatherm<sup>®</sup>.

Trotz der guten Ansprechraten und des klinischen Nutzens, schlossen die Leiter der Studie eine weitere Entwicklung dieser Behandlung aus. Als Gründe nannten sie die unvorhersehbaren und schweren Toxizitäten sowie die kurze progressionsfreie Zeit.

Eine Studie mit der Kombination Ganzkörperhyperthermie und Kombinationschemotherapie Ifosfamid/Carboplatin publizierte **Wiedemann** bereits 1994.<sup>63</sup> Darin untersuchte er die Toxizitäten, die Pharmakokinetik und Ansprechraten bei 19 Patienten mit Sarkomen, neuroepithelialen Tumoren oder malignen Teratomen. Die ersten 6 Patienten erhielten im ersten Zyklus Ifosfamid ohne Ganzkörperhyperthermie, um die Ausgangsdaten für die Pharmakokinetik zu gewinnen. Daneben sah das Studienprotokoll unterschiedlich hohe Dosen an Ifosfamid (5 g/m<sup>2</sup> bis 10 g/m<sup>2</sup>) mit fester Dosis an Carboplatin (480 mg/m<sup>2</sup>) vor. Die Ganzkörperhyperthermie erfolgte mittels extrakorporaler Technik.

Bei den Toxizitäten traten milde und schwere Formen auf, die insgesamt aber als akzeptabel bewertet wurden. Eine gesteigerte Toxizität der Chemotherapeutika durch den Einsatz von Hyperthermie konnte nicht nachgewiesen werden.

*Studien zur Therapie des Ovarialkarzinoms ohne den Einsatz der Ganzkörperhyperthermie*

In der Pilotstudie von **Lorusso**<sup>34</sup> aus dem Jahre 1993 wurden 35 Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom mit einer Kombination aus Carboplatin/Ifosfamid behandelt. Die overall response (OVR = CR + PR) betrug 43 %. Die Kombination wurde als gutverträgliche und vielversprechende Therapie gewertet.

Die Arbeitsgruppe um **Perren**<sup>39</sup> bestätigte 1993 mit einer randomisierten Studie - Carboplatin vs. Ifosfamid/Carboplatin - die Ergebnisse von Lorusso. In diese Studie wurden 152 Patientinnen mit epitheliale Ovarialkarzinom FIGO Stadium III aufgenommen. Alle diese Patientinnen unterzogen sich einer Primärtherapie.

In die Analyse gingen 135 Patientinnen ein. Dabei erhielten 67 Patientinnen eine Monotherapie mit Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup>, 68 Patientinnen eine Kombination aus Ifosfamid/Carboplatin. Ifosfamid wurde alle 3 Wochen in einer Dosis von 5 g/m<sup>2</sup> verabreicht, gefolgt von Carboplatin 400 mg/m<sup>2</sup> alle 4 Wochen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen klar, dass Ifosfamid weniger aktiv und toxischer als Carboplatin ist. Im Zwischenstaging waren die Ansprechraten in der Ifosfamid Gruppe signifikant schwächer und der Anteil an resistenten Tumoren signifikant größer (29 % vs. 63 %). Bis zum Ende der Therapie waren die Ansprechraten der beiden Therapien fast identisch (65 % vs. 71 %). Bezüglich progressionsfreier Zeit und Überleben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Unter der Leitung von **González-Martín** wurden in einer GEICO-Studie<sup>18</sup> (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) die Unterschiede einer Carboplatin- vs. Paclitaxel/Carboplatin-Chemotherapie bei Patientinnen mit platin-sensitivem, rezidivierendem Ovarialkarzinom erarbeitet. An der Studie nahmen 81 Patientinnen teil. Davon erhielten 40 Patientinnen eine Monotherapie Carboplatin (Arm A). 41 Patientinnen wurden dem Paclitaxel/Carboplatin Schema zugeteilt (Arm B). Die Dosis von Paclitaxel betrug 175 mg/m<sup>2</sup>. Die AUC von Carboplatin war auf 5 festgelegt

Die Studienergebnisse zeigen, dass die Kombinationsbehandlung der Monotherapie in der Time to Progression (TTP) und dem overall response (OVR) signifikant überlegen ist (TTP: 49,1 Wochen vs. 33,7 Wochen; OVR: 75,6 % vs. 50 %).

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit der The ICON4/AGO-OVAR-2.2 Studie überein. Auch hier erzielte die Kombinationstherapie höhere Überlebensraten und längere progressionsfreie Zeiten.<sup>52</sup>

## 5.2 Ansprechraten

Die folgende Tabelle zeigt die Ansprechraten der DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1- Studie im Vergleich mit den internationalen Ergebnissen:

Studie/ Anzahl an Patienten (n)	CR	PR	SD/NC	PD
<b>Ovarial-Ca, GKHT/Chemotherapie</b>				
Westermann <sup>59</sup> n = 14*	1 = 8,3 %	4 = 33,3 %	4 = 33,3 %	3 = 25,0 %
Douwes <sup>15</sup> gesamt n = 21	1 = 4,8 %	7 = 33,3 %	10 = 47,6 %	3 = 14,3 %
Carboplatin n = 15	1 = 6,6 %	4 = 26,7 %	8 = 53,3 %	2 = 13,3 %
Cisplatin n = 6	0 = 0,0%	3 = 50,0 %	2 = 33,3 %	1 = 16,7 %
Jaeger <sup>30</sup> n = 28**	5 = 17,9 %	5 = 17,9 %	9 = 32,1 %	7 = 25,0 %
Alvarez Secord <sup>2</sup> n = 30	0 = 0,0 %	3 = 10,0 %	8 = 26,6 %	19 = 63,3 %
<b>Ovarial-Ca, Chemotherapie</b>				
Lorusso <sup>34</sup> n = 35	2 = 6 %	13 = 37 %	8 = 23 %	12 = 34 %
Perren <sup>39</sup> n = 135				
Ifosfamid/Carboplatin n = 62	15 = 25 %	25 = 41 %	10 = 15 %	12 = 20,0 %
Carboplatin n = 62	24 = 39 %	20 = 32 %	9 = 14,5 %	9 = 14,5 %
González-Martín <sup>18</sup> n = 81				
Paclitaxel/Carboplatin n = 41***	11 = 26,8 %	20 = 48,8 %	2 = 4,9 %	2 = 4,9 %
Carboplatin n = 40	8 = 20,0 %	12 = 30,0 %	5 = 12,5 %	13 = 32,5 %
<b>Eigene Studien</b>				
<b>Gesamtkollektiv</b> n = 39	11 = 28,3 %	5 = 12,8 %	7 = 17,9 %	16 = 41,0%
<b>DOLPHIN-1</b> n = 29	3 = 10,3 %	4 = 13,8 %	6 = 20,7 %	16 = 55,2 %
<b>DOLPHIN-0</b> n = 10	8 = 80,0 %	1 = 10,0 %	1 = 10,0 %	0 = 0,0 %

**Tabelle 5: Ansprechraten im internationalen Vergleich**

- \* zwei Patientinnen waren nicht auswertbar, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten
- \*\* es fehlen Angaben zu zwei Patientinnen
- \*\*\* alle Werte aus Studie übernommen: 6 bzw. 2 Patientinnen konnten nicht beurteilt werden

Beim Vergleich der Studien, die unter dem Einsatz von Ganzkörperhyperthermie stattfanden, fällt auf, dass die Ansprechraten unterschiedlich hoch ausfallen. Bezüglich der kompletten Remissionen gibt Westermann<sup>59</sup> 8,3 %, Jaeger<sup>30</sup> 17,9 % an. Die kompletten Remissionen unserer Patientinnen der DOLPHIN-1 Studie liegen mit 10,3 % etwa in der Mitte, die Ergebnisse der DOLPHIN-0-Studie liegen deutlich darüber. Bei Alvarez Secord<sup>2</sup> konnte keine CR erreicht werden.

Homogener hingegen erscheinen die Ergebnisse, wenn man eine overall response (OVR = CR+PR) bildet: Westermann<sup>59</sup> 41,6 %, Jaeger<sup>30</sup> 35,8 %, Douwes<sup>15</sup> 38,1 %, eigene Studien 41,1 %.

Bei diesem Vergleich muss berücksichtigt werden, dass allen Studien nur jeweils geringe Fallzahlen zu Grunde liegen. Dadurch zeigen die Ergebnisse größere Schwankungen. Ein Vergleich der Studien untereinander ist dadurch erschwert. Ein Bezug auf die Allgemeinheit ist nur eingeschränkt möglich.

Eine zweite Schwachstelle der Dateninterpretation ergibt sich bei der Analyse der beiden großen randomisierten Studien von Perren<sup>39</sup> und der GEICO<sup>18</sup> im Vergleich mit den beiden DOLPHIN-Studien. Diese beruht zum einen auf unterschiedlichen Fallzahlen (Perren<sup>39</sup> n = 135 vs. DOLPHIN-1 n = 29; GEICO<sup>18</sup> n = 81 vs. DOLPHIN-0 n = 10). Zum anderen waren die Ausgangsbedingungen in den Studien unterschiedlich. So erhielten die Patientinnen der Studie von Perren<sup>39</sup> eine Primärtherapie, während die Patientinnen der DOLPHIN-1-Studie zum Teil mehrmals vorbehandelt waren. In der GEICO-Studie<sup>18</sup> handelte es sich ebenfalls um eine Rezidivbehandlung, während die Patientinnen der DOLPHIN-0 Studie eine Primärtherapie erhielten.

Mit dem Vorbehalt dieser eingeschränkten Vergleichsmöglichkeiten zeigt die nähere Analyse, dass die Ansprechraten der Studie von Perren<sup>39</sup> den Ansprechraten der DOLPHIN-1 Studie überlegen sind (CR 25 % vs. 10,3 %; PR 41 % vs. 13,8 %; PD 20,0 % vs. 55,2 %; OVR 66 % vs. 24,1 %).

Der Vergleich der GEICO-Studie<sup>18</sup> mit der DOLPHIN-0 Studie zeigt, dass die Ansprechraten der DOLPHIN-0 Studie über denen der GEICO-Studie<sup>18</sup> liegen (OVR 90,0 % vs. 75,6 %).

Die besseren Ansprechraten der DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1 Studie, sowie der anderen Kombinationsstudien mit platinhaltigen Chemotherapeutika gegenüber der Studie von Alvarez Secord<sup>2</sup>, in der mit Doxil<sup>®</sup> behandelt wurde, unterstützen die Erkenntnisse vorausgegangener Studien, dass platinhaltige Substanzen in Kombination mit Hyperthermie besonders wirksame Medikamente darstellen.<sup>27,41,43,47,62</sup>

Die außerordentlich guten Ansprechraten der DOLPHIN-0 Studie stellen eine Ausnahme dar. Ob diese guten Ergebnisse mit der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms zusammenhängen, müsste in weiteren Studien untersucht werden. Da vergleichbare Studien zu dieser Kombinationstherapie (GKHT/Chemotherapie) bei primärem Ovarialkarzinom fehlen, können die hier erhobenen Daten nicht näher analysiert oder in die Reihe der Literatur eingeordnet werden.

### 5.3 Gesamtüberleben

In unseren beiden DOLPHIN-Studien liegt die mediane Überlebenszeit bei 17,5 Monaten. Getrennt voneinander betrachtet beträgt sie für die DOLPHIN-1 Studie 12,4 Monate, für die DOLPHIN-0 Studie 50,9 Monate. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt für Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie bei 50,0 %. Für die Patientinnen der DOLPHIN-1 Studie kann nur eine 2-Jahres-Überlebensrate von 25,2 % berechnet werden. Die beiden Kurven (Abb. 23) unterscheiden sich signifikant voneinander ( $p = 0,03$ ).

Bei Douwes<sup>15</sup> ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 16,5 Monaten (Carboplatin - Gruppe 15 Monate, Cisplatin - Gruppe 17 Monate). Jaeger<sup>30</sup> ermittelte eine mediane Überlebenszeit von 53,5 Wochen (ca. 13,3 Monate).

In den beiden großen randomisierten Studien von Perren<sup>39</sup> und der GEICO<sup>18</sup> betragen die medianen Überlebensraten 18,7 Monate (Ifosfamid/CBDCA Arm) und 72,7 Wochen (ca. 18,2 Monate) (Paclitaxel/CBDCA).

Die bereits erwähnten Unterschiede im Studiendesign und in den Ausgangsbedingungen lassen keine eindeutigen Schlüsse zu, ob Hyperthermie einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben hat.

Diese Arbeit untersucht im Folgenden verschiedene Faktoren und deren Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

#### 5.3.1 FIGO-Stadium

Verschiedene Studien belegen die Bedeutung des Tumorstadiums bei Erstdiagnose für die Überlebensrate. Dabei sinkt mit steigendem FIGO-Stadium die Überlebenswahrscheinlichkeit.<sup>8,10,11</sup> Auch in unseren DOLPHIN-Studien konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Kurven (Abb. 24) der Patientinnen mit FIGO-Stadium III und IV ermittelt werden ( $p = 0,035$ ). Dabei war jedoch ein Vorteil für Patientinnen mit FIGO Stadium IV zu erkennen. Die

mediane Überlebenszeit für das Stadium III beträgt 14,9 Monate, für das FIGO Stadium IV 29,6 Monate.

Auf Grund der unterschiedlichen Fallzahlen an Patientinnen in den beiden FIGO-Stadien (Stadium III:  $n = 26$  vs. Stadium IV:  $n = 3$ ) ist dieses Ergebnis nicht als repräsentativ anzusehen. Ein Vergleich mit anderen Studien ist dadurch erschwert.

### 5.3.2 Alter der Patientinnen

Das Alter als Prognosefaktor für das Ovarialkarzinom diskutieren verschiedene Studien kontrovers. Während nach einer Studie von Vergote<sup>55</sup> das Alter keinen Einfluss auf das rezidivfreie Überleben haben soll, ist das Alter in der Metaanalyse von Thigpen<sup>53</sup> einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Auch in den Studien der AGO<sup>8</sup> und von Sehouli<sup>45</sup> ist das Alter über 65 Jahren mit signifikant schlechteren Überlebenschancen verbunden.

Die Patientinnen der DOLPHIN-Studien waren in drei Gruppen eingeteilt: In Gruppe 1 waren Patientinnen unter 40 Jahren ( $n = 9$ ), in Gruppe 2 Patientinnen zwischen 41 und 60 Jahren ( $n = 25$ ), in Gruppe 3 Patientinnen über 60 Jahren ( $n = 5$ ). Die Überlebensraten der Gruppen 1 und 3, sowie zwischen 2 und 3 unterscheiden sich signifikant ( $p = 0,045$ ,  $p = 0,03$ ). Mit 55,4 Monaten überlebten die Patientinnen der Gruppe 3 länger als Patientinnen der Gruppen 1 und 2 (jeweils 24,0 Monate). Damit decken sich die Ergebnisse der DOLPHIN-Studien nicht mit den Erkenntnissen der anderen Studien.

Schwachstellen der Dateninterpretation sind auch hier wieder die kleinen Fallzahlen in den DOLPHIN-Studien sowie die ungleiche Verteilung der Patientinnen auf die verschiedenen Gruppen.

### 5.3.3 Anzahl an Vorbehandlungen

Die mediane Überlebenszeit für die acht Patientinnen der DOLPHIN-0-Studie, die noch keine Chemotherapie im Vorfeld erhalten hatten, beträgt 50,9 Monate (vgl. 4.2.4.3). Damit ist der Unterschied zu den Kurven zu Patientinnen mit zwei oder mehr Chemotherapien im Vorfeld signifikant ( $p = 0,08$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,01$ ).

Für Patientinnen, die eine first-line Chemotherapie abgeschlossen hatten, beträgt die mediane Überlebenszeit 17,5 Monate. Ein signifikanter Unterschied besteht zu den Kurven (Abb. 26) der Patientinnen mit 4 oder mehr Chemotherapien ( $p = 0,026$ ).

Für Patientinnen mit zwei vorausgegangenen Chemotherapien errechnete sich eine mediane Überlebenszeit von 14,9 Monaten, für Patientinnen mit drei Chemotherapien von 6,4 Monaten, für Patientinnen mit vier oder mehr Chemotherapien von 11,3 Monaten.

Diese Ergebnisse der DOLPHIN-Studien weisen darauf hin, dass die Anzahl an Vorbehandlungen einen weiteren Prognosefaktor darstellt. Die Tatsache, dass Chemotherapien den Allgemeinzustand sowie die Lebensqualität der Patientinnen beeinträchtigen und ein schlechter Performance Status bereits als Prognosefaktor identifiziert wurde, unterstützt diese Vermutung.<sup>8,10</sup> Vergleichbare Literatur zur Abhängigkeit der Überlebenswahrscheinlichkeit von der Anzahl der Vorbehandlungen fand sich nicht.

#### **5.4 Progressionsfreie Zeit**

In unseren beiden Studien schritt die Erkrankung innerhalb der ersten eineinhalb Jahre bei 35 Patientinnen (89,7 %) fort. Die mediane progressionsfreie Zeit (TTP) für beide Studien beträgt 6,1 Monate, das längste progressionsfreie Intervall 20,0 Monate, das kürzeste 1,1 Monate. Für die DOLPHIN-0 Studie beträgt die mediane TTP 11,2 Monate, für die DOLPHIN-1 Studie 4,9 Monate ( $p = 0,004$ ).

Damit decken sich die Ergebnisse weitgehend mit den Werten aus der Studie von Douwes<sup>15</sup> (TTP 6,5 Monate; 2-24 Monate). Etwas kürzer ist die progressionsfreie Zeit in der Studie nach Jaeger<sup>30</sup> mit 4,75 Monaten. In der Studie nach Alvarez Secord<sup>2</sup> ist die progressionsfreie Zeit mit 3,4 Monaten am kürzesten.

Betrachtet man wieder die beiden großen randomisierten Studien, so ist hier die TTP länger als in den Studien mit Hyperthermie. Die TTP bei Perren<sup>39</sup> beträgt 14,1 Monate (Ifosfamid/Carboplatin Arm) und in der GEICO-Studie<sup>18</sup> 49,1 Wochen (ca. 12,3 Monate) (Paclitaxel/Carboplatin Arm).

Die kleineren Fallzahlen in den Hyperthermiestudien im Vergleich zu den großen randomisierten Studien sind auch an dieser Stelle als Störfaktoren der Vergleichsmöglichkeiten zu berücksichtigen.

## 5.5 Therapieassoziierte Nebenwirkungen im internationalen Vergleich

Während der sechs Jahre Laufzeit der DOLPHIN-Studien erfolgten 189 Kombinationsbehandlungen, im Durchschnitt 4,8 pro Patientin. Davon wurden 58 Sitzungen nach dem DOLPHIN-0-Studienkonzept durchgeführt, 131 nach dem DOLPHIN-1-Studienkonzept. Therapieassoziierte Todesfälle gab es nicht. Andere schwere Komplikationen, wie sie vereinzelt in anderen Studien zu beobachten waren, traten nicht auf. Zu erwähnen ist dabei der Fall bei Westermann<sup>59</sup>: Eine Patientin war nach der Hyperthermiesitzung nicht mehr erweckbar. Das Notfall-CT war unauffällig; die Patientin kam sechs Stunden nach der Behandlung wieder zu sich. Sie erlitt keine neurologischen oder mentalen Defizite. Bei Richel<sup>40</sup> traten bei zwei Patientinnen (9,5 %) schwere toxische Nierenschäden auf. Beide Patientinnen wurden vorübergehend dialysepflichtig. Die Nierenfunktion erholte sich nur teilweise (Kreatinin-Clearance 30ml/min und 50 ml/min). Bei Jaeger<sup>30</sup> traten in sechs Fällen (16,7 %) Herzrhythmusstörungen mit transienten Ischämiezeichen im EKG auf, so dass diese Patientinnen nicht weiter behandelt werden konnten.

### *Hämatologische Toxizitäten*

In unseren Studien beobachteten wir bei den *Leukozyten* in 31,2 % aller Sitzungen den Toxizitätsgrad III oder IV (DOLPHIN-0 5,3%, DOLPHIN-1 41,2%). Ähnliche Werte finden sich bei Westermann<sup>59</sup>, Richel<sup>40</sup> und Lorusso<sup>34</sup> (32 %, 35 %, 28 %). Die beiden großen randomisierten Studien nach Perren<sup>39</sup> und der GEICO<sup>18</sup>, welche ohne Hyperthermie, aber mit gleichen Chemotherapien wie die DOLPHIN-Studien durchgeführt wurden, geben 9 % und 5,3 % an.

Der Toxizitätsgrad III/IV für *Thrombozyten* trat in den beiden DOLPHIN-Studien mit einer Häufigkeit von insgesamt 25,9 % auf (DOLPHIN-0 5,4%, DOLPHIN-1 34,6 %), also seltener als bei Westermann<sup>59</sup> und Richel<sup>40</sup> (50 % bzw. 61 %). Betrachtet man die DOLPHIN-Studien getrennt voneinander und vergleicht sie mit Studien gleicher Chemotherapieschemata sind die Ergebnisse homogener: DOLPHIN-0 5,4 % vs. GEICO 2,6 %, DOLPHIN-1 34,6 % vs. Lorusso<sup>34</sup> 32 %. Auffallend ist in diesem Zusammenhang die Studie von Perren<sup>39</sup>. Diese beschreibt keine Toxizitätsgrade III und IV.

Eine *Anämie* des Schweregrades III/IV wurde in den beiden DOLPHIN-Studien mit einer Häufigkeit von 4,7 % beobachtet. Getrennt voneinander betrachtet trat sie in der DOLPHIN-0-Studie in 1,8 % der Fälle auf. In der DOLPHIN-1 Studie liegt der Anteil der Toxizitäten III/IV. Grades bei 6 %. In der GEICO-Studie<sup>18</sup> werden 5,3 % angegeben, in der

Studie von Perren<sup>39</sup> 2 %, in der von Lorusso<sup>34</sup> 18 %. Bei Westermann<sup>59</sup> und Richel<sup>40</sup> wurden die Schweregrade III und IV häufiger beobachtet (23 % bzw. 22 %).

Diese Gegenüberstellung der Studien zeigt, dass auf Grund der eingeschränkten Vergleichsmöglichkeiten der Hyperthermiestudien sowohl untereinander, als auch mit großen randomisierten Studien keine eindeutigen Aussagen über die Toxizität der einzelnen Chemotherapie-schemata und deren Kombination mit Hyperthermie getroffen werden können. Festzuhalten ist jedoch, dass beide DOLPHIN-Studien keine höheren Toxizitätsgrade zeigen als die übrigen Studien mit Hyperthermie. Die Toxizitätsgrade liegen im Durchschnitt eher darunter. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass durch die Kombination der einzelnen Medikamente deren jeweilige Dosis herabgesetzt werden kann – wie in den DOLPHIN-Studien geschehen – und schwere Toxizitäten damit vermieden werden können (Westermann<sup>59</sup> Carboplatin AUC 8, Richel<sup>40</sup> AUC 6, DOLPHIN-0 AUC 6, DOLPHIN-1 AUC 5). Auch im Vergleich mit Studien ohne Hyperthermie sind die Toxizitäten in den DOLPHIN-Studien nicht höher. Damit unterstützen diese Ergebnisse den allgemeinen Consensus, dass, unter sorgfältiger ärztlicher Hand, die Hyperthermie die Toxizität der Chemotherapie nicht erhöhen muss, jedoch eine Wirkungsverstärkung der Chemotherapie erzielt werden kann.<sup>22,25,35,41,43,63</sup>

Die milderen und deutlich selteneren Toxizitäten in der DOLPHIN-0 Studie im Vergleich zur DOLPHIN-1 Studie dürften auf den besseren Allgemeinzustand und die fehlende chemotherapeutische Vorbehandlung mit bereits abnehmender Myelonfunktion der Patientinnen der DOLPHIN-0 Studie zurückzuführen sein. Zudem kamen in der DOLPHIN-0-Studie hämatopoetische Wachstumsfaktoren häufiger zum Einsatz als in der DOLPHIN-1-Studie (Granocyte<sup>®</sup>: 89,7 % vs. 39,7 %, EPO: 79,3 % vs. 24,4 %). Der Vergleich bezüglich der Toxizitäten in den Studien ist damit eingeschränkt. Eine geringere Toxizität der Kombination Carboplatin/Taxol gegenüber Carboplatin/Ifosfamid zeigt sich im Vergleich der beiden großen Studien von Perren<sup>39</sup> und der GEICO<sup>18</sup> nicht.

#### *Nicht-hämatologische Nebenwirkungen*

*Infektionen* gehörten bei den Behandlungen nach den DOLPHIN-Studien zu den häufigsten Nebenwirkungen. Dabei handelte es sich vor allem um Harnwegsinfekte, Herpes labialis und Mucositiden. Insgesamt traten sie nach 36 Sitzungen (19,0 %) auf. Der Schweregrad III wurde dabei nicht überschritten. Der Schweregrad I/II trat in der DOLPHIN-1-Studie bei

13,8 % der Behandlungen auf, in der DOLPHIN-0-Studie bei 22,4 %. Ähnlich hohe Zahlen finden sich bei Westermann<sup>59</sup> (20,45 %), Wiedemann<sup>63</sup> (16,32 %) und Perren<sup>39</sup> (13 %).

*Übelkeit* des Schweregrades I/II trat in den DOLPHIN-1 und DOLPHIN-0 Studien mit 56,3 % bzw. 55,4 % auf. Bei Richel<sup>40</sup> und in der GEICO-Studie<sup>18</sup> liegen die Zahlen bei 32,9 % und 21 %.

*Erbrechen* des Schweregrades I/II wurde in den DOLPHIN-Studien 0 und 1 in 17,9 % bzw. 19,5 % der Fälle beobachtet. Damit liegen die Werte zwischen den Ergebnissen der Studien von Richel<sup>40</sup> und der GEICO<sup>18</sup> (31,8 % bzw. 13 %). In der Studie von Perren<sup>39</sup> sind Übelkeit und Erbrechen zusammengefasst; der Schweregrad I/II ist mit 60 % angegeben. Auffallend ist in dieser Studie auch der Anteil an Toxizitäten Grad III/IV mit 20 % (DOLPHIN-1 Studie 6,8 %, Westermann<sup>59</sup> 4 %).

*Diarrhö* Grad I/II trat in den DOLPHIN-Studien mit 5,2 % (DOLPHIN-0) und 12,9 % (DOLPHIN-1) nicht häufiger als in anderen Studien auf; Westermann<sup>59</sup> 7 %, Perren<sup>39</sup> 13 %.

Die nephrotoxische Wirkung von Carboplatin führte in der DOLPHIN-1 viermal zu erhöhten *Kreatininwerten* entsprechend dem Toxizitätsgrad I (3,1 %), Zweimal trat der Toxizitätsgrad II (1,5 %) auf. In der DOLPHIN-0-Studie trat ein Schweregrad II auf (1,7 %). Westermann<sup>59</sup> beschreibt keine nephrotoxischen Nebenwirkungen, während in der Studie von Richel<sup>40</sup> 20 % aller Zyklen zu einem Schweregrad I oder II führten. Darüber hinaus wurden in seiner Studie zwei Patientinnen vorübergehend dialysepflichtig. Die Nierenfunktion blieb über die Therapie hinaus deutlich eingeschränkt. Bei Lorusso<sup>34</sup> und in der GEICO-Studie<sup>18</sup> kam es in 8 % bzw. 2,6 % der Fälle zum Toxizitätsgrad I/II.

Als typische Nebenwirkung des Taxols traten gehäuft *Sensibilitätsstörungen* auf, in der DOLPHIN-0-Studie nach 22,4 % der Sitzungen, in der DOLPHIN-1-Studie nach 14,5 % der Sitzungen. Die Studien von Richel<sup>40</sup>, Perren<sup>39</sup> und der GEICO<sup>18</sup> beschreiben Sensibilitätsstörungen in 11 %, 13 % und 23,7 % der Zyklen. In keiner der vorgestellten Studien wird dabei der Toxizitätsgrad II überschritten.

Zu den Hauptnebenwirkungen der Ganzkörperhyperthermie gehört neben dem thermischen Stress der Haut die Belastung des kardiovaskulären Systems.

Auch in unseren beiden DOLPHIN-Studien kam es bei 3 Patientinnen (7,9 %) zu *kardialen Komplikationen*. Dabei handelte es sich um Rhythmusstörungen, die medikamentös behandelt werden konnten (vgl. 4.6.7). Im Gegensatz zur Studie von Jaeger<sup>30</sup>, in der sechs Behandlungen

gen abgebrochen werden mussten, konnte die Therapie in unseren DOLPHIN-Studien fortgesetzt werden (vgl. Punkt 5.5).

*Verbrennungen* des Schweregrades I traten in unseren beiden DOLPHIN-Studien in 11 Sitzungen (5,8 %) auf, davon vier im DOLPHIN-0-Studienkonzept (6,8 %) und sieben im DOLPHIN-1 Konzept (5,3 %). Die Schweregrade II und III traten mit einer Häufigkeit von 1,1 % bzw. 1,6 % auf. Westermann<sup>59</sup> beschreibt keine thermischen Schäden (44 Behandlungen). Bei Richel<sup>40</sup> entwickelten sich nach drei Behandlungen Blasen (3,7 %). Er hatte insgesamt 82 Hyperthermiesitzungen durchgeführt. In der Studie von Alvarez Secord<sup>2</sup> führten sechs der 125 Behandlungen (4,8 %) zu Verbrennungen I. oder II. Grades.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die nicht-hämatologischen Toxizitäten in den beiden DOLPHIN-Studien nicht höher ausfallen als in anderen Studien. Die Ganzkörperhyperthermie ist eine gut durchführbare und gut verträgliche Therapiemodalität.

## 6 Zusammenfassung

Die Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie erwies sich bei Patienten mit systemischen Tumorleiden in vorrangig palliativen Situationen als gute Therapie-modalität.

Die beiden hier behandelten Studien, DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1, zur Behandlung des primären und rezidivierenden Ovarialkarzinoms, untersuchten die Wirksamkeit der Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie (Carboplatin/Taxol; Carboplatin/Ifosfamid). Im Vordergrund der Analyse standen dabei die Ansprech- und Überlebensraten sowie therapieassoziierte Nebenwirkungen.

Dabei konnten bei den Ansprechraten gute Ergebnisse erzielt werden: CR 28,2 %, PR 12,8 % SD 17,9 % PD 41,0 %. Für die beiden Studien getrennt sieht die Verteilung wie folgt aus: DOLPHIN-1 vs. DOLPHIN-0: CR 10,3 % vs. 80,0 %, PR 13,8 % vs. 10,0 %, SD 20,7 % vs. 10,0 %, PD 55,2 % vs. 0 %.

Für das Gesamtüberleben konnten 17,5 Monate ermittelt werden. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 20 %. Für die DOLPHIN-0-Studie liegt die mediane Überlebenszeit bei 50,9 Monaten, für die DOLPHIN-1-Studie bei 12,4 Monaten. Die 5-Jahresüberlebenswahrscheinlichkeit für die DOLPHIN-0-Studie beträgt 50,0 %. Für die DOLPHIN-1-Studie konnte nur eine 2-Jahresüberlebensrate von 25,2 % ermittelt werden.

Bezüglich der Toxizitäten nehmen die DOLPHIN-Studien im Vergleich zu den hier vorgestellten Studien eine Mittelstellung ein.

Der Blick in die internationale Literatur zeigt zudem, dass die Mehrzahl der hier vorgestellten Studien mit Ganzkörperhyperthermie nur mit kleinen Fallzahlen durchgeführt wurden. Damit unterliegen die Ergebnisse größeren Schwankungen, was den Vergleich der Studien erschwert.

Insgesamt jedoch wird die Ganzkörperhyperthermie als praktikable und gut verträgliche Therapie gewertet. Die in diesen beiden Studien erzielten Ergebnisse unterstützen den Stellenwert der Ganzkörperhyperthermie als Therapieansatz in der Behandlung von systemischen Tumorleiden.

Für oberflächliche Tumore gilt der Einsatz lokaler hyperthermer Radiotherapie bereits als gesichert. Die auf den Weg gebrachten Phase-III-Studien werden den Stellenwert der Ganzkörperhyperthermie in der Therapie von Patienten mit disseminierten Tumorleiden noch genauer definieren.

## 7 Anhang

### 7.1 FIGO Staging for Ovarian Carcinoma

TNM		FIGO		Befundsituation
<b>T1</b>		<b>I</b>		<b>Tumor begrenzt auf Ovarien</b>
	T1a		Ia	Tumor auf ein Ovar begrenzt; Kapsel intakt; kein Tumor auf der Oberfläche des Ovars
	T1b		Ib	Tumor auf beide Ovarien begrenzt; Kapsel intakt, kein Tumor auf der Oberfläche beider Ovarien
	T1c		Ic	Tumor begrenzt auf ein oder beide Ovarien mit Kapselruptur, Tumor an Ovaroberfläche oder maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
<b>T2</b>		<b>II</b>		<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien und breitet sich im Becken aus</b>
	T2a		IIa	Ausbreitung auf und/oder Implantate an Uterus und/oder Tube(n)
	T2b		IIb	Ausbreitung auf andere Beckengewebe
	T2c		IIc	Ausbreitung im Becken (2a oder 2b) und maligne Zellen im Aszites oder bei Peritonealspülung
<b>T3</b>	<b>und/oder N1,2</b>	<b>III</b>		<b>Tumor befällt ein oder beide Ovarien, mit mikroskopisch nachgewiesenen Peritonealmetastasen außerhalb des Beckens und/oder regionären Lymphknotenmetastasen</b>
	T3a		IIIa	mikroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens
	T3b		IIIb	makroskopische Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung 2cm
	T3c	und/oder N1,2	IIIc	Peritonealmetastasen jenseits des Beckens, größte Ausdehnung > 2 cm, und/oder regionäre Lymphknotenmetastasen
	M1	<b>IV</b>		<b>Fernmetastasen (ausgeschl. Peritonealmetastasen)</b>
	NX			regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	N0			keine regionären Lymphknotenmetastasen
	N1			regionäre Lymphknotenmetastasen

Tabelle 6: FIGO Staging

## 7.2 WHO-Toxizitäten nach dem CTC-Schema

Die nachfolgende Tabelle zeigt für die wichtigsten Toxizitäten die Kriterien, die für die Einteilung der Grade maßgeblich sind.

Toxizität	Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Leukozyten	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 – 2,9	1,0 – 1,9	< 1,0
Thrombozyten	normal	75,0 - normal	50 - 74,9	25,0 – 49,9	< 25,0
Hämoglobin	normal	10 - normal	8,0 – 10,0	6,5 – 7,9	< 6,5
Granulozyten	≥ 2	1,5 – 1,9	1,0 – 1,4	0,5 – 0,9	< 0,5
Erbrechen	kein	1 x in 24h	2 - 5 x in 24h	6 – 10 x in 24h	> 10 x in 24h
Infektionen	keine	mild	moderat	schwer	lebensbedrohlich
Bilirubin	normal	-	< 1,5 x Norm	1,5 - 3 x Norm	> 3,0 x Norm
Transaminasen	normal	2,5 x Norm	2,6 - 5 x Norm	5,1 – 20 x Norm	> 20 x Norm
Kreatinin	normal	< 1,5 x Norm	1,5 – 3 x Norm	3,1 – 6,0 x Norm	> 6,0 x Norm
Alopezie	kein Verlust	leichter Haarausfall	stark bis total		
Pulmonal	unauffällig	LUFU auffällig	Dyspnoe bei starker Belastung	Dyspnoe bei normaler Belastung	Ruhe-dyspnoe
neurologisch	unauffällig	milde Parästhesien	leichter – moderater Sensibilitätsverlust	Schwere objektive Sensibilitätsausfälle, Funktionsverlust,	
Haut	unauffällig	makulopapulöse Eruptionen, asymptomatisches Erythem	Erythem mit Pruritus	Generalisiert maculae, papulae, vesiculae	exfoliative oder ulzeröse Dermatitis

**Tabelle 7: Toxizitätsgrade**

## 8 Abkürzungsverzeichnis

AP	alkalische Phosphatase
AUC	Area under the Curve
bzw.	beziehungsweise
Ca	Carcinom
ca.	zirka, circa
CR	Complete remission
CT	Computertomographie
CTC	Common Toxicity Criteria
Diff.-Blutbild	Differential- Blutbild
DI	Deziliter
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoetin
et. al.	et alteri, und andere
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d`Obstetrique
g	Gramm
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKHT	Ganzkörperhyperthermie
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Gy	Gray
h	Stunde
HAES	Hydroxyethylstärke
i.v.	intravenös
IAH	Internationale Arbeitsgruppe Hyperthermie
K <sup>+</sup>	Kalium
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
LED	Light Emitting Diode, Leuchtdiode
li	links
LK	Lymphknoten
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LUFU	Lungen Funktions-Untersuchung
LVEF	Left ventricular ejection fraction
mg	Milligramm
Mg <sup>++</sup>	Magnesium
min.	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Torr, Millimeter Quecksilbersäule, Druckeinheit = 0,00133 bar
MRT	Magnetresonanztomographie
mval	millival (Einheit für das Äquivalentgewicht)
NaCl	Natrium Chlorid
NC SD	No Change Stable Disease

NYHA	New York Heart Association
OVR	Overall Response (OCV = CR + PR)
PD	Progressiv Disease
PR	partielle Remission
PTT	partielle Thromboplastinzeit
re	rechts
Rö	Röntgen
sCMT	Systemic Cancer-Multistep-Therapy
SPSS	Statistikprogramm für Sozialwissenschaften
T	Temperatur
TTP	Time to Progression
UKG	Ultraschall Kardiographie
WBH	Whole body hyperthermia
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
ZVK	zentraler Venenkatheter
µl	Mikroliter

## 9 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ganzkörperhyperthermie-System WBH 2000® .....	7
Abb. 2: Ganzkörperhyperthermie-System IRATHERM®-2000 .....	7
Abb. 3: Verteilung der Patientinnen auf Behandlungsorte.....	11
Abb. 4: Altersverteilung der Patientinnen.....	19
Abb. 5: Altersverteilung der Patientinnen.....	19
Abb. 6 : FIGO-Stadien bei Erstdiagnose.....	20
Abb. 7: histologische Verteilung.....	21
Abb. 8: histologisches Grading .....	21
Abb. 9: Anzahl und Art der operativen Primärbehandlung.....	22
Abb. 10: Resektionsränder .....	23
Abb. 11: Vorbehandlungen mit Chemotherapie .....	24
Abb. 12: vorausgegangene Chemotherapien.....	25
Abb. 13: Anzahl der vorangegangenen Chemotherapien.....	25
Abb. 14: Verteilung der durchgeführten Kombinationsbehandlungen .....	26
Abb. 15: Ansprechraten im Zwischen-Staging (n = 39) .....	27
Abb. 16: DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1-Studie im Zwischenstaging (n = 10/29) .....	27
Abb. 17: Ansprechraten nach Abschluss der Therapie (n = 39) .....	28
Abb. 18: DOLPHIN-0 und DOLPHIN-1-Studie im Abschluss-Staging .....	28
Abb. 19: Ansprechraten des Patientenkollektivs im Zwischen- und Abschluss-Staging .....	29
Abb. 20: Progressionsfreie Zeit.....	30
Abb. 21: Time to Progression (TTP) nach Studien getrennt.....	31
Abb. 22: Überlebensraten des Gesamtkollektivs .....	32
Abb. 23: Überlebensraten der einzelnen Studien .....	33
Abb. 24: Überlebensraten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium.....	34
Abb. 25: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter .....	35
Abb. 26: Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von Vorbehandlungen.....	36
Abb. 27: WBC-Toxizität nach CTC-Kriterien (n = 189) .....	39
Abb. 28: WBC-Toxizitäten nach Studien (n = 189).....	40
Abb. 29: Granulozyten-Toxizität nach CTC-Kriterien (n = 168) .....	40
Abb. 30: Granulozyten-Toxizität nach Studien (n = 168).....	41
Abb. 31: Thrombozyten-Toxizität nach CTC-Kriterien (n = 189).....	41
Abb. 32: Thrombozyten-Toxizität nach Studien (n = 189).....	42
Abb. 33: Hämoglobin-Toxizität nach CTC-Kriterien (n= 189) .....	42
Abb. 34: Hämoglobin-Toxizitäten nach Studien (n = 189).....	43
Abb. 35: Verteilung der Infektions-Schweregrade nach Studien (n = 189).....	43
Abb. 36: Verteilung der Schweregrade an Übelkeit nach Studien (n = 189).....	44
Abb. 37: Verteilung der Schweregrade von Erbrechen nach Studien.....	45

## 10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Dosisanpassung in DOLPHIN-0 .....	13
Tabelle 2: Dosisanpassung DOLPHIN-1 .....	14
Tabelle 3: Hyperthermie Eckdaten.....	37
Tabelle 4: Verteilung der Toxizitätsgrade nach CTC-Kriterien.....	50
Tabelle 5: Ansprechraten im internationalen Vergleich .....	55
Tabelle 6: FIGO Staging .....	66
Tabelle 7: Toxizitätsgrade .....	67

## 11 Literaturverzeichnis

- 1 Ahlers, O., et al., Stress induced changes in lymphocyte subpopulations and associated cytokines during whole body hyperthermia of 41.8 - 42.2 °C, *Eur. J. Appl. Physiol.* 2005 Oct.; 95(4):298-306.
- 2 Alvarez Secord, A., et al., Phase I/II trial of intravenous Doxil® and whole abdomen hyperthermia in patients with refractory ovarian cancer, *Int. J. Hyperthermia* 2005; 21 (4):333-347.
- 3 Ardenne, M. von, Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared-A technique IRATHERM 2000--selective thermosensitisation by hyperglycemia--circulatory back-up by adapted hyperoxemia, *Strahlenther. Onkol.* 1994 Oct; 170(10):581-9.
- 4 Atanackovic, D., et al., 41.8 °C whole body hyperthermia as an adjunct to chemotherapy induces prolonged T cell activation in patients with various malignant diseases, *Cancer Immunol. Immunother.* 2002; 51:603-613.
- 5 Bakhshandeh, A., et al., Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 °C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma, *Lung Cancer* 2003; 39:339-345.
- 6 Berkenblit, A., Cannistra St., Advances in the Management of Epithelial Ovarian Cancer, *J. Reprod. Med.* 2005; 50(6):426-438.
- 7 Bois, A. du, Pfisterer, J., Primärtherapie des Ovarialkarzinoms, *Zentralbl. Gynakol.* 2004; 126:312-314.
- 8 Bois, A. du, et al., Das Qualitätssicherungsprogramm der AGO Organkommission OVAR (QS-OVAR): Versorgungsstruktur und Realität in Deutschland 2001, *Zentralbl. Gynakol.* 2005; 127:9-17.
- 9 Bremer, K., Meyer, A., Lohmann, R., Pilot Study of Whole-Body-Hyperthermia combined with Chemotherapy in Patients with Metastasised Pretreated Progressive Breast, Ovarian, and Colorectal Carcinomas, *Tumordiagn. u. Ther.* 2001; 22:115-120.
- 10 Bristow, R. E., et al., Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A metaanalysis, *J. Clin. Oncol.* 2002; 20:1248-1259.
- 11 Brun, J.-L., et al., Long-Term Results and Prognostic Factors in Patients with Epithelial Ovarian Cancer, *Gynecol. Oncol.* 2000; 78:21-27.
- 12 Calvert, A, et al., Carboplatin Dosage: Prospektive Evaluation of a Simple Formula Based on Renal Function, *J. Clin. Oncol.* 1989; 7(11):1748-1756.
- 13 Cancer Report im Internet:  
<http://www.jaxhealth.com/ContentStore/2004%20CancerReport.pdf>, 08.06.06.
- 14 Deutsche Krebsgesellschaft im Internet am 31. Mai 2006:  
[http://www.krebsinfo.de/ki/diagnostik/ovar/ovar\\_dig.html](http://www.krebsinfo.de/ki/diagnostik/ovar/ovar_dig.html).
- 15 Douwes, F., et al., Whole-body hyperthermia in combination with platinum-containing drugs in patients with recurrent ovarian cancer, *Int. J. Clin. Oncol.* 2004; 9:85-91.
- 16 Falk, M.H., Issels, R.D., Hyperthermia in oncology, *Int. J. Hyperthermia* 2001; 17(1):1-18.
- 17 Feyerabend, T., et al., Hyperthermia as an Adjunct to the Standard Treatment of Neoplastic Diseases: Few Cures but some Advances, *Onkologie* 1999; 22:122-127.
- 18 González-Martín, A.J., et al., Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study, *Ann. Oncol.* 2005; 16:749-755.
- 19 Green, S., Weiss, G., Southwest Oncology Group standard response criteria, endpoint definitions and toxicity criteria; *Invest New Drugs* 1992; 10:239-253.

- 20 Hall, Eric J., Roizin-Towle, Laurie, Biological Effects of Heat, *Cancer Res.* 1984  
Suppl. 44:4708s-4713s.
- 21 Hegewisch-Becker, S., et al., Whole-body hyperthermia (41 °C) combined with  
bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous  
infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study, *Ann. Oncol.* 2002;  
13:1179-1204.
- 22 Hegewisch-Becker, S., Hossfeld, D., Wärme macht Krebstherapie wirksamer, *MMW*  
2001; 143. Jg., 25:28-32.
- 23 Hildebrandt, B., et al., Current status of radiant whole-body hyperthermia at  
temperatures > 41.5 ° C and practical guidelines for the treatment of adults. The  
German 'Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia', *Int. J. Hyperthermia*  
2005, 21(2):169-183.
- 24 Hildebrandt, B., et al., Lokoregionäre Hyperthermie: Standards und neue Entwick-  
lungen, *Wien. Med. Wochenschr.* 2004; 154/7-8:148-158.
- 25 Hildebrandt, B., et al., The cellular and molecular basis of hyperthermia, *Crit. Rev.*  
*Oncol. Hematol* 2002; 43:33-56.
- 26 Hildebrandt, B., et al., Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's  
systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients  
with metastatic colorectal cancer: phase I/II study, *Int. J. Hyperthermia* 1994;  
20(3):317-333.
- 27 Horsman, M.R., Overgaard, J., Can mild hyperthermia improve tumour oxygenation?,  
*Int. J. Hyperthermia* 1997; 13(2):141-147.
- 28 Issels, R., Hyperthermia Combined with Chemotherapy - Biological Rationale,  
Clinical Application, and Treatment Results, *Onkologie* 1999; 22:374-381.
- 29 Iwata, K., et.al., Tumour pO<sub>2</sub> can be increased markedly by mild hyperthermia, *Br. J.*  
*Cancer* 1996; 74 Suppl. XXVII:S217-S221.
- 30 Jaeger, D., et al., 41,8 °C whole body hyperthermia (WBH) combined with carboplatin  
in patients with advanced ovarian carcinoma, *Ann. Oncol.* 2000; 11:377 P.
- 31 Katschinski, D. M., et al., Optimization of chemotherapy administration for clinical  
41.8 °C whole body hyperthermia, *Cancer Letters* 1997; 115:195-199.
- 32 Kerner, T., et al., Anaesthesiological experiences with whole body hyperthermia, *Int. J.*  
*Hyperthermia* 2003; 19(1):1-12.
- 33 Krebsgesellschaft, im Internet am 8. Juni 2006:  
[http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinien\\_ganzkoerper-hyperthermie\\_.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/leitlinien_ganzkoerper-hyperthermie_.pdf).
- 34 Lorusso, V., et al., Carboplatin Plus Ifosfamide as Salvage Treatment of Epithelial  
Ovarian Cancer: A Pilot Study, *J. Clin. Oncol.* 1993; 10:1952-1956.
- 35 Miller, R.C., et al., Interactions of hyperthermia and chemotherapy agents; cell  
lethality and oncogenic potential, *Int. J. Hyperthermia* 1994; 10 (1):89-99.
- 36 Multhoff, G., et al., Heat Shock Protein 72 on Tumor Cells - A Recognition Structure  
for Natural Killer Cells, *J. Immunol.* 1997 May 1; 158 (9):4341-4350.
- 37 ONCOTHERM im Internet am 8. Juni 2006:  
[http://www.oncotherm.org/english/index\\_files/ProductList.htm](http://www.oncotherm.org/english/index_files/ProductList.htm).
- 38 Overgaard, J., et al., Randomised trial of hyperthermia as an adjuvant to radiotherapy  
for recurrent or metastatic malignant melanoma, *Lancet* 1995; 345:540-543.
- 39 Perren, T.J., et al., A randomised study of carboplatin vs sequential Ifosfamide/  
carboplatin for patients with FIGO stage III epithelial ovarian carcinoma, *Br. J. Cancer*  
1993; 68:1190-1194.
- 40 Richel, O., et al., Phase II study of carboplatin and whole body hyperthermia (WBH)  
in recurrent and metastatic cervical cancer, *Gynecol. Oncol.* 2004; 95:680-685.

- 41 Rietbroek, R.C., et al., Hyperthermia enhances the cytotoxicity and platinum-DNA adduct formation of lobaplatin and oxaliplatin in cultured SW 1573 cells, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1997; 123:6-12.
- 42 Robins, H.I., Cytokine induction by 41.8 °C whole body hyperthermia, *Cancer Letters* 1995, 97:195-201.
- 43 Robins, H.I., et al., Phase I Clinical Trial of Carboplatin and 41,8 °C Whole-Body Hyperthermia in Cancer Patients, *J. Clin. Oncol.* 1993; 11 (9):1787-1794.
- 44 Ruckdeschel, J.C., The future role of carboplatin. *Semin Oncol.*1994; 21:114-118.
- 45 Sehoul, J., et al., Etablierte und experimentelle Prognosefaktoren des Ovarialkarzinoms, *Zentralbl. Gynakol.* 2004; 126:315-222.
- 46 Shakil, A., et al., Changes in Oxygenation Status and Blood Flow in a Rat Tumor Model by Mild Temperatures Hyperthermia, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999; 43(4):859-865.
- 47 Shinji, Ohno, et al., Effect of Carboplatin combined with Whole Body Hyperthermia on Normal Tissue and Tumor in Rats, *Cancer Res.* 1991; 51:2994-3000.
- 48 Sneed, P., et al., Survival benefit of hyperthermia in a prospective randomized trial of brachytherapy boost (hyperthermia for glioblastoma multiforme), *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 40:287-295.
- 49 Song, C.W., et al., Tumor oxygenation is increased by hyperthermia at mild temperatures, *Int. J. Hyperthermia* 1996, 12(3):367-373.
- 50 Steinhausen, D., Mayer, W.K., Ardenne, M. von, Evaluation of Systemic Tolerance of 42 °C Infrared-A Whole-Body Hyperthermia in Combination with Hyperglycemia and hyperoxemia, *Stralther. Onkol.* 1994; 170(6):322-334.
- 51 Streffer, Ch., Metabolic changes during and after hyperthermia, *Int. J. Hyperthermia* 1985; 1 (4):305-319.
- 52 THE ICON and AGO Collaborators, Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial, *Lancet* 2003; 361:2099-2106.
- 53 Thigpen, T., Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma; The Gynecologic Oncology Group experience, *Cancer.* 1993 Jan 15;71(2 Suppl.):606-614.
- 54 Valdagni, R., et al., Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymph nodes in stage IV head and neck patients, *Int. J. Rad. Oncol. Biol Phys.* 1994; 28:163-169.
- 55 Vergote, I., Prognostic factors in stage I ovarian carcinoma, *Verh. K. Acad. Geneesk. Bel.* 2001; 63(3):257-271.
- 56 Vernon, C.C., et al., Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 1996; 35:731-744.
- 57 Voest, E.E., Houwelingen, J.C. van, Neijt, J.P., A Meta-analysis of Prognostic Factors in Advanced Ovarian Cancer with Median Survival and Overall Survival (Measured with the Log (Relative Risk)) as Main Objectives, *Eur.J.Cancer Clin. Oncol.* 1989; 25(4):711-720.
- 58 Wehner, H., Ardenne A. von, Kaltfofen S., Whole body hyperthermia with a water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences, *Int. J. Hyperthermia* 2001, 17(1):19-30.
- 59 Westermann, A.M., et al., A pilot study of whole body hyperthermia and carboplatin in platinum-resistant ovarian cancer, *Eur. J. Cancer.* 2001; 37:1111-1117.
- 60 Westermann, A.M., et al., A Systemic Hyperthermia Oncologic Working Group Trial: Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Combined with 41.8 °C Whole-Body hyperthermia for Metastatic Soft Tissue Sarcoma, *Oncology* 2003; 64:312-321.

- <sup>61</sup> Westermann, A.M., et al., Ganzkörperhyperthermie: Globale Erwärmung in der Tumortherapie?, DMW 2000; 125:316.
- <sup>62</sup> Wiedemann, G.J., et al., Effects of temperature on the therapeutic efficacy and pharmacokinetics of ifosfamide, Cancer Res. 1993; 53:4268-4272.
- <sup>63</sup> Wiedemann, G.J., et al., Ifosfamide and Carboplatin Combined with 41,8 °C Whole-Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma and Malignant Teratoma, Cancer Res. 1994; 54:5346-5350.
- <sup>64</sup> Wiedemann, G.J., et al., Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) Combined with 41.8 °C Whole Body Hyperthermia in Patients with Refractory Sarcoma, Eur. J. Cancer 1996; 5:888-892.
- <sup>65</sup> Wiedemann, G.J., et al., Hyperthermie-Grundlagen und Stellenwert einer neuen Therapiemodalität in der Onkologie, DMW 1988; 113(19):787-790.
- <sup>66</sup> Williams, C.J., et al., Chemotherapy of advanced ovarian carcinoma: initial experience using a platinum-based combination, Cancer 1982; 49:1778-1783.
- <sup>67</sup> Wust, P., et al., Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000, Int. J. Hyperthermia 2000, 16 (4):325-339.
- <sup>68</sup> Wust, P., Hegewisch-Becker, S., Issels, R., Hyperthermie - aktueller Stand und therapeutische Ergebnisse, DMW 2003; 128:2023-2029.
- <sup>69</sup> Zee, J. van der, et al., Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial; Dutch Deep Hyperthermia Group, Lancet 2000; 355:1119-1125.
- <sup>70</sup> Zorlu, C. G., Seker, Ari P., Hyperthermia in gynecologic cancers, Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2003; 24(3-4):282-6.

## **12 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Harald Sommer danke ich für die Einführung in das interessante Thema, sein hilfreiche Betreuung und die Verbesserungsvorschläge bei der Korrektur.

Besonderer Dank gilt Frau Dr. Barbara Strobl; durch ihre sachkundige und geduldige Betreuung war sie mir bei inhaltlichen und strukturellen Problemen eine große Hilfe.

## 13 Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

*Name:* Ruth Ena Maria Albrecht

*geboren am:* 16. Oktober 1981

### *Ärztliche Prüfung*

Oktober/November 2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
(Note sehr gut)

Oktober 2003 Physikum (Erster Abschnitt nach alter  
Approbationsordnung)

### *Praktisches Jahr*

März 2007 - Juni 2007 3. Tertial (Wahlfach) Dermatologie bei Prof.  
Dr. med. T. Ruzicka, Klinik und Poliklinik  
für Dermatologie und Allergologie,  
LMU München

Dezember 2006 - März 2007 2. Tertial Innere Medizin  
bei Prof. Dr. med. J. Mann, Städtisches  
Krankenhaus München-Schwabing

August - Dezember 2006 1. Tertial Chirurgie  
bei Prof. Dr. Dr. med. T. F. Hoffmann,  
Dr. med. M. Zimmermann, Maria-Theresia-  
Klinik, München

### *Doktorarbeit*

Thema: „Ganzkörperhyperthermie in  
Kombination mit Chemotherapie beim  
primären und rezidivierenden  
Ovarialkarzinom“  
Tätigkeit in der Abteilung Onkologie in der  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe, LMU München, Leitung:  
Prof. Dr. med. H. Sommer

