

Jalid Sehouli, Uwe Wagner, Martin Pölcher Andreas du Bois für die Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und die beide kooperativen Studiengruppen in Deutschland, AGO (Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie) -Studiengruppe und NOGGO (Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie):

Neoadjuvante Chemotherapie kann nicht als Standardtherapie beim Ovarialkarzinom angesehen werden.

Mit der Präsentation und Publikation der EORTC-GCG/NCIC-CTG Studie zur neoadjuvanten Therapie des Ovarialkarzinoms wird die Diskussion zur optimalen Sequenz der einzelnen Therapieformen im multimodalen Therapiekonzept erneut geführt (1,2a,b).

Die Kommission Ovar der AGO gibt hierzu das folgende Statement in Ergänzung der aktuellen Leitlinie (www.ago-ovar.de) heraus:

„Auch nach den 2010 aktuell vorliegenden Daten kann die neoadjuvante Chemotherapie nicht als Standardtherapie beim Ovarialkarzinom empfohlen werden und sollte außerhalb von Studien nur Patientinnen angeboten werden, bei denen Kontraindikationen für die Primäroperation bestehen.“

In der jetzt neu vorliegenden multizentrischen und multinationalen Studie wurden insgesamt 670 Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarial-, Tuben- oder Peritonealkarzinom in folgende Therapiearme randomisiert: In den Standardarm (A) mit primärer Debulking Operation gefolgt von 6 Zyklen platinhaltiger Chemotherapie oder in den experimentellen Arm (B) mit neoadjuvanter Chemotherapie bestehend aus 6 Zyklen platinhaltiger Chemotherapie mit Intervall-OP nach dem dritten Zyklus (2a,b).

Primäres Studienziel war es, eine Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) im Gesamtüberleben gemessen an einer hazard ratio $< 1,25$ nachzuweisen. Hierfür wurde eine notwendige Fallzahl von 704 Patientinnen errechnet. Es wurden 718 Patientinnen randomisiert, allerdings wurden 48 Patientinnen aus einem argentinischen Zentrum ohne detaillierte Begründung („authorization irregularities“) nachträglich ausgeschlossen.

Eingeschlossen werden konnten Patientinnen mit Stadium IIIC oder IV auf Basis einer histologischen Diagnose oder Feinnadelaspirationszytologie und Präsenz eines Beckentumors, einer definierten ratio CA125 : CEA und einer klinisch-radiologisch nachweisbaren Metastase von mindestens von 2 cm ausserhalb des kleinen Beckens. In der vorliegenden Studie war die

Wahl der Detektionsmethode (Ultraschall, CT, MRT, Laparoskopie, Zytologie, Tumormarker) nicht a priori definiert und nur bei 33,6% bzw. 38,3% der Patientinnen in beiden Armen wurde die Diagnose mittels einer Laparoskopie oder Laparatomie gestellt; bei 3% und 2% der Patientinnen fand sich nach der definitiven Operation nachträglich ein anderer Primärtumor.

Der Titel der Arbeit suggeriert, dass generell Patientinnen mit den FIGO Stadien IIIC und IV eingeschlossen wurden. In der Studie wurde diese Subgruppe allerdings stark selektiert, da zusätzlich der klinisch-radiologische Nachweis einer Metastase ausserhalb des kleinen Beckens von mindestens 2 cm Durchmesser gefordert wurde. Dies führte zu einer Selektion von Patientinnen mit großen und sehr weit fortgeschrittenen Stadien FIGO IIIC und eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien der gleichen FIGO Stadien erscheint kaum möglich. In anderen Protokollen wurden im Stadium FIGO IIIC auch Patientinnen mit Lymphknotenmetastasierung und kleinere extraabdominale Metastasen aufgenommen. Tatsächlich lag die mediane Tumorgrösse in dieser Studie in beiden Behandlungsarmen bei 8cm; bei 62% der Patientinnen lagen sogar extrapelvine Metastasen von über 10cm vor, etwa 7% hatten sogar Metastasen von über 20cm. Die durch die Negativselektion vorgegebene erschwerte Vergleichbarkeit mit anderen Patientinnen mit fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen (FIGO IIB-IV), wie sie üblicherweise in anderen Phase III- Studien eingeschlossen werden, spiegelt sich nicht zuletzt in den sehr niedrigen medianen Überlebenszeiten wider: median 29 Monate im Standardarm der EORTC Studie gegenüber median 43 Monate in den mit Carboplatin und Paclitaxel behandelten Standardarmen der AGO-OVAR33 (3), 41 Monate in OVAR5 (4), 45 Monate in OVAR7 (5) und 52 (6) Monate in OVAR 9

Die angegebenen Operationszeiten waren in beiden Armen mit median 180 Minuten sehr kurz und deutlich niedriger als in den publizierten Fallserien verschiedener Zentren (8,9), die auch in diesem Kollektiv eine maximal erreichbare zytoreduktive Strategie verfolgt haben. Der Anteil der Patientinnen in der EORTC-GCG/NCIC-CTG-Studie die einen postoperativen Tumorest von über 2 cm hatten lag mit 41,3% im Vergleich mit den zitierten Studien deutlich höher. So wurden z.B. auch nur in 74,5% bzw. 73,9 eine Omentektomie durchgeführt, was zumindestens viel Raum für Spekulationen zur operativen Qualität der operativen Strategie zulässt.

Zudem waren die operativen Ergebnisse sehr heterogen. In den unterschiedlichen Ländern fanden sich sehr unterschiedliche Resektionsraten bei der Primäroperation. So lagen z.B. die

Raten zur Komplettresektion bei 3,9% in den Niederlanden, bei 8,1% in Norwegen, in Italien bei 6,3% und bei 62,9% in Belgien. Im Gesamtkollektiv lag die Rate der Komplettresektionen bei lediglich 19,4%, und der Anteil der Patientinnen mit Tumorrest bis 1cm bei 41,6% und damit niedriger als in den oben genannten europäischen Studien (23,8% und 57,1% (7)). Im Arm der neoadjuvant behandelten Patientinnen lag die Komplettresektionsrate bei 51,2% und damit um 31,8% höher als nach Primäroperation; in der Gruppe der Patientinnen mit Tumorest bis 1 cm lag die vergleichbare Rate bei 80,7% und damit um 39,1% höher als nach Primäroperation.

Bei den einzelnen Ländern und der Betrachtung der Differenzen der kompletten Resektionsraten vor und nach Chemotherapie fand sich ein sehr heterogenes Bild mit einer Differenz von 23,8% für die Niederlande und 41,9% für Norwegen. Entsprechend heterogen fielen die Vergleiche zwischen beiden Therapiearmen in den unterschiedlichen Ländern aus. Während sich für Spanien und Canada ein Vorteil für die primär operierten Patientinnen zeigte, fand sich in den Niederlanden ein Vorteil für die neoadjuvante Therapie.

Insgesamt zeigte sich bezüglich des Gesamtüberlebens kein Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen. Allerdings basiert der fehlende Unterschied nicht auf den annähernd homogenen Ergebnissen in den einzelnen Ländern, sondern auf sich gegenseitig aufhebenden Effekten einer in sich sehr heterogenen Population. Letzteres weist auf zusätzliche Selektionsbias hin und wahrscheinlich wurden in unterschiedlichen Ländern sich unterscheidende Patientinnenkollektive eingeschlossen – oder aber die operativen Techniken waren so unterschiedliche, dass einerseits einstellige Komplettresektionsraten, andererseits Komplettresektionsraten von > 60% erreicht wurden. Eine so ausgeprägte Heterogenität würde eher eine getrennte Analyse als eine summarische Analyse sich widersprechender Effekte nahelegen.

Bei Betrachtung der Überlebenskurven in den Subgruppen nach Tumorrest finden sich ebenso heterogene Ergebnisse: Das mediane Überleben der Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit und auch der Patientinnen mit Tumorresten bis 1cm war besser in dem Arm mit Primäroperation als bei gleichem OP Ergebnis nach neoadjuvanter Chemotherapie.

Die korrespondierenden Differenzen der medianen Überlebensraten zeigt in der Subgruppenanalyse einen Vorteil für die primär operierten Patientinnen und erreichter makroskopischer Tumorfreiheit bzw. Tumorresten kleiner 1 cm. So zeigte sich hier eine relevante Differenz im medianen Gesamtüberleben von 7 Monaten (45 vs. 38 Monate) bzw. 5 Monaten (32 vs. 27 Monate). Lediglich bei den Patientinnen mit postoperativem Tumorrest

größer 1cm zeigte sich kein Unterschied im Überleben für beide Arme. Da ein Großteil der Studienkohorte durch diese Patientinnen gestellt wurde, egalisieren sich diese Unterschiede im Gesamtergebnis.

Bei der Analyse der Morbidität und Mortalität beschreiben die Autoren in der Volltextpublikation keine signifikanten Unterschiede mehr, wie sie bei den vorherigen Präsentationen Hauptargument pro NACT waren. Die Zurückhaltung in der Vollpublikation ist sinnvoll, weil der Vergleich der perioperativen Mortalität wie primär dargestellt nicht zielführend erscheint. Im Arm der primäroperierten Patientinnen sind alle frühverstorbenen Patientinnen enthalten (2.5%). Im Neoadjuvanzarm hingegen finden sich zwar in der Kaplan-Meier-Überlebenskurve ebenfalls Patientinnen mit frühen Todesfällen, diese fallen aber nicht in die Analyse zur perioperativen Mortalität, da sie bereits vor der Intervalloperation, die nach etwa 2-3 Monaten durchgeführt wurde, aufgetreten sind. Im experimentellen Arm fand sozusagen eine präoperative Selektion während 3 Zyklen Chemotherapie statt und nur die 88% „fittesten“ Patientinnen wurden letztlich operiert. So ist auch die relativ niedrigere perioperative Mortalität von 0.7% zu erklären

Die Steigerung der Kompletresektionsrate in einem Kollektiv von Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom resultiert in einer Verbesserung der Gesamtüberlebensrate; dies konnte in zahlreichen Einzelserien und retrospektiven Studien, aber auch in Metaanalysen prospektiver Phase III Chemotherapiestudien gezeigt werden. (7,9, 11,12,15,16,17,19).

Bei den bisher veröffentlichten Meta-Analysen hierzu handelte es sich aber ausschließlich um Patientinnen, die einer primären zytoreduktiven Operation unterzogen wurden. Nachdem bereits retrospektive Serien das Phänomen der Dissoziation von Tumorresektionsraten und Überleben berichteten (13,20-23), zeigt jetzt auch diese prospektive Studie (2), dass trotz der deutlichen Anhebung der Kompletresektionsrate von 32% keine Verbesserung der Ergebnisse des progressionsfreien und Gesamtüberlebens durch die neoadjuvante Therapie erreicht werden konnte. Mögliche Gründe hierfür wurden bereits anderweitig diskutiert und liegen u.a. an der Resistenzentwicklung bei belassenen großen Tumormassen und subletaler neoadjuvanter Therapie (24). Unabhängig von theoretischen Erklärungsmodellen findet sich in der klinischen Realität entgegen der Situation bei Primäroperation bei der Operation nach neoadjuvanter Therapie kein Zusammenhang zwischen gesteigerten Kompletresektionsraten und besserem Outcome. Somit erscheint die Strategie der Intervalloperation nach

neoadjuvanter Therapie trotz besserer Resektionsraten in manchen Zentren bzw. Ländern eine Sackgasse mit der die dringend notwendige Verbesserung der Überlebensraten beim Ovarialkarzinom nicht erreicht werden kann. Eine Steigerung der Überlebensergebnisse ist dagegen durch Verbesserung der operativen Ergebnisse im Rahmen der Primäroperation zu erwarten und sollte angestrebt werden. Auch die multivariate Analyse der EORTC-GCG/NCIC-CTG Studie zur neoadjuvanten Therapie des Ovarialkarzinoms zeigte, dass der postoperative Tumorrest, das FIGO-Stadium IIIc und der Tumorrest nach Randomisation = vor der Chemotherapie die wichtigsten prognostischen Faktoren für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben waren. Dieses Ergebnis unterstreicht erneut die hohe Relevanz der maximalen Tumorsektion beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (2b).

Ein weiterer, nicht zu vernachlässigender Punkt ist die Tatsache, dass sich erhebliche Unterschiede in beiden Therapiearmen bezüglich der State of the Art-Chemotherapie beobachten ließ: 243 der 336 (72.3%) Patientinnen aus der Intention-to-treat Kohorte mit primärer Operation erhielten eine Paclitaxel plus Platin-Kombination und somit mehr als 10% weniger als die Patientinnen aus der neoadjuvant behandelte Gruppe (283 der 334 Patientinnen; 84.7%). Auch dies könnte den potentiellen Nachteil auf das Gesamtüberleben durch den Einsatz der neoadjuvanten Chemotherapie maskieren.

Auch als Hinweis für den hohen Selektionsbias der Studie kann auf die Subgruppenanalyse betreffend der nachfolgenden Chemotherapie hingewiesen werden.

Hierbei lag das mediane Gesamtüberleben bei den Patientinnen, die im Standardarm im Stande waren eine postoperative systemische Chemotherapie zu erhalten, bei 31,2 Monate, hingegen bei den 22 Patientinnen, die keine Chemotherapie erhalten hatte nur bei 2,7 Monaten.

Fazit

Nach Einschätzung der Kommission Ovar, der AGO Studiengruppen und der NOGGO bleibt die aktuelle Leitlinie zur Standardtherapie bestehend aus primärer Operation mit dem Ziel der maximalen Tumorentfernung und anschließender Systemtherapie mit Paclitaxel und Carboplatin weiterhin gültig und die neoadjuvante Therapie mit Intervalloperation sollte nur dann erwogen werden, wenn eine Kontraindikation gegen die Primäroperation besteht. Keinesfalls kann das Konzept der neoadjuvanten Therapie zur scheinbaren Simplifizierung

der Operation in der Hand des nicht ausreichend kompetenten Operateurs missbraucht werden.

Literatur

1. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18 Suppl 1:11-19.

2a. Vergote I, Tropé C.G, Amant F, Kristensen G.B, Sardi J.E, Ehlen T, Johnson N, Verheijen R.H.M, Van der Burg M.E.L, Lacav A.J, Benedetti Panici P, Kenter G.G, Casado A., Mendiola C, Coen C, Stuart G, Pecorelli S, Reed N.S. Randomised EORTC GCG/NCIC-CTG Trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. 12th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society, Oct 2008, Bangkok, Thailand.

2b. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RHM, van der Burg MEL, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GC, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GCE, Pecorelli S, and Reed NS, for the Gynecologic Cancer Intergroup study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Gynaecological Cancer Group and the NCIC–Clinical Trials Group. Treatment Options in Stage IIIc or IV Ovarian Cancer: Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:xxx-xx.

3. du Bois A, Lück HJ, Meier W, Adams HP, Möbus V, Costa S, Bauknecht T, Richter B, Warm M, Schröder W, Olbricht S, Nitz U, Jackisch C, Emons G, Wagner U, Kuhn W, Pfisterer J; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* ; 95(17):1320-9.

4. du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, Barats JC, Kuhn W, Orfeuvre H, Wagner U, Richter B, Lueck HJ, Pfisterer J, Costa S, Schroeder W, Kimmig R, Pujade-Lauraine E; Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie; Ovarian Cancer Study Group; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the

Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. J Clin Oncol 2006; 24(7):1127-35.

5. Pfisterer J, Weber B, Reuss A, Kimmig R, du Bois A, Wagner U, Bourgeois H, Meier W, Costa S, Blohmer JU, Lortholary A, Olbricht S, Stähle A, Jackisch C, Hardy-Bessard AC, Möbus V, Quaas J, Richter B, Schröder W, Geay JF, Lück HJ, Kuhn W, Meden H, Nitz U, Pujade-Lauraine E; AGO-OVAR; GINECO. Randomized phase III trial of topotecan following carboplatin and paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: a gynecologic cancer intergroup trial of the AGO-OVAR and GINECO. J Natl Cancer Inst 2006; 98(15):1036-45.

6. du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, Joly F, Huober J, Avall-Lundqvist E, Weber B, Kurzeder C, Jelic S, Pujade-Lauraine E, Burges A, Pfisterer J, Gropp M, Staehle A, Wimberger P, Jackisch C, Sehouli J. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010 Sep 20;28(27):4162-9. Epub 2010 Aug 23.

7. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115(6):1234-44.

8. Sehouli J, Senyuva F, Fotopoulou C, Neumann U, Denkert C, Werner L, Gülten OO. Intra-abdominal tumor dissemination pattern and surgical outcome in 214 patients with primary ovarian cancer. J Surg Oncol 2009; 99(7):424-7.

9. Sehouli J, Savvatis K, Braicu I, Schmidt S, Lichtenegger W, Fotopoulou C. Primary versus Interval Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Results from a Systematic Analysis. International Journal of Gynecological Cancer, 2010 (in press)

10. Bristow RE, Puri I, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK.

Analysis of contemporary trends in access to high-volume ovarian cancer surgical care. Ann Surg Oncol 2009; 16(12):3422-30. Epub 2009 Aug 27.

11. Aletti GD, Dowdy SC, Gostout BS, Jones MB, Stanhope RC, Wilson TO, Podratz KC, Cliby WA. Quality improvement in the surgical approach to advanced ovarian cancer: the Mayo Clinic experience. J Am Coll Surg 2009; 208(4):614-20.

12. Bristow RE. Advanced cytoreductive surgery in gynecologic oncology. Gynecol Oncol 2009,114(2 Suppl):S1-2.

13. Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. Gynecol Oncol 2007; 104:480-490.

14. du Bois A, Harter P. The role of surgery in advanced and recurrent ovarian cancer. Ann Oncol 2006; 17 Suppl 10:x235-40.

15. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. Gynecol Oncol 2009,112(2):422-36.

16. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2007; 25(24):3621-7.

17. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2008; 26(1):83-9. Epub 2007 Nov 19.

18. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004; 351:2489-2497.

19. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, Harter P, Pfisterer J, du Bois A. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease : an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group).
Ann Surg Oncol 2010; 17(6):1642-8.
20. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995; 332:629-634.
21. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2009; (2):CD006014.
22. Oksefjell H, Sandstad B, Trope C. Ovarian cancer stage IIIC. Consequences of treatment level on overall and progression-free survival. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27(3):209-14.
23. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. Ann Surg Oncol 2009; 16(8):2315-20.
24. du Bois A, Harter P. Understanding and optimizing the potential role of surgical debulking in advanced epithelial ovarian cancer. Am Soc Clin Oncol Ed Book, e13-e17, 2010
25. Pölcher M, Mahner S, Ortmann O, Hilfrich J, Diedrich K, Breitbach GP, Höss C, Leutner C, Braun M, Möbus V, Karbe I, Stimmler P, Rudlowski C, Schwarz J, Kuhn W. Neoadjuvant chemotherapy with carboplatin and docetaxel in advanced ovarian cancer--a prospective multicenter phase II trial (PRIMOVAR). **Oncol Rep.** 2009 Sep;22(3):605-13.