

OVARIALKARZINOM - IST DIE INTRAPERITONEALE THERAPIE WIRKLICH NEUER STANDARD?

Andreas du Bois, Barbara Schmalfeldt, Werner Meier, Jalid Sehouli, Jacobus Pfisterer für die AGO Kommission Ovar, die AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) und die NOGGO

Mit der Publikation der GOG 172 Studie im New England Journal of Medicine im Januar dieses Jahres ist die intraperitoneale Chemotherapie bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom in den Fokus sowohl des Fach- als auch des Medieninteresses gerückt. Zum Teil wurde die ip-Therapie auf Grund dieser Studie bereits als neuer Standard ausgerufen.

In der GOG 172 Studie wurde bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom FIGO III und Resttumor < 1 cm die Kombination Paclitaxel 135 mg/qm über 24 Stunden gefolgt von Cisplatin 75 mg/qm iv verglichen mit Paclitaxel 135 mg/qm über 24 Stunden gefolgt von Cisplatin 100 mg/qm ip am Tag 2 und Paclitaxel 60 mg/qm ip am Tag 8. Geplant waren 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen. Das mediane Überleben war im ip-Arm mit 65.6 gegenüber 49.7 Monaten im iv-Arm verlängert ($p = 0.03$). Kein signifikanter Unterschied fand sich im progressionsfreien Überleben. Die Toxizität war im ip-Arm signifikant höher, die Lebensqualität signifikant schlechter.

Auf Grund der nicht unerheblichen Nebenwirkungen einer intraperitonealen Chemotherapie und der Tatsache, dass die GOG 172 Studie in wesentlichen Punkten Fragen offen lässt, sprechen sich die AGO Kommission Ovar und die beiden deutschen Studiengruppen AGO-OVAR und NOGGO aus folgenden Gründen **dagegen** aus, die intraperitoneale Chemotherapie als neuen Standard beim Ovarialkarzinom anzusehen:

1. Die GOG 172 Studie beantwortet nicht die Frage, ob eine ip-Therapie einer iv-Therapie überlegen ist. Es werden vielmehr mehrere Variablen vermischt, so dass eine valide Aussage zur ip-Therapie kaum möglich ist. So werden sowohl unterschiedliche Cisplatin- als auch Paclitaxeldosen mit jeweils höherer Dosierung im ip-Arm miteinander verglichen. Insbesondere die zusätzliche Applikation von Paclitaxel im ip-Arm am 8. Tag stellt die Frage der Dosisdichte und nicht der ip-Therapie in den Vordergrund. Zudem wurde nicht der aktuelle Standard Paclitaxel gefolgt von Carboplatin mit der ip-Therapie verglichen, was noch

deutlichere Unterschiede in der Beurteilung der Lebensqualität und der Grad 3 und 4 Nebenwirkungen erwarten ließe.

2. Die GOG 172 Studie weist statistische Interpretationsschwierigkeiten auf, die als nicht unerheblich zu betrachten sind. Der Überlebensvergleich weist einen p-Wert von 0.03 auf, der obere Wert des Konfidenzintervalls liegt mit 0.97 knapp unter 1. Schon bei 3 weiteren Todesfällen im ip-Arm würde die Signifikanz entfallen und das Konfidenzintervall 1 mit einschließen. Die Analyse erfolgte nicht in einer intention-to-treat (ITT) Population, vielmehr wurden 14 bereits randomisierte Patientinnen, diese ungleich über die beiden Therapiearme verteilt (9 ip vs 5 iv), von der Analyse ausgeschlossen. Auch die „lost-to-follow-up“ Patientinnen waren ungleich verteilt (11 ip vs 5 iv). Die Zahl der Todesfälle in beiden Armen unterschied sich nur um 16 Pat., die Zahl der Rezidive um 9 Pat. und bei Studienende waren nur 15 Pat. im ip-Arm mehr noch lebend. Bei numerisch so geringen Unterschieden könnten selbst geringe Verschiebungen durch drop-out und/oder Pat.-Ausschluss ein nur knapp signifikantes Ergebnis dahingehend verändern, dass keine Signifikanz mehr vorliegt. Auf keinen Fall rechtfertigen numerisch so geringe Unterschiede den Routineeinsatz einer signifikant toxischeren Therapie und eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität aller so behandelten Patientinnen.

3. Es liegen in der publizierten GOG 172 Studie keine Details zur Second-line Therapie nach Rezidiv vor, obwohl sich der wesentliche Unterschied erst nach Auftreten des Rezidivs beobachten ließ, da das progressionsfreie Überleben sich nicht signifikant unterschied. Mehrere Studien aber haben gezeigt, dass Überlebensvorteile durchaus auch durch eine überlegene Second-line Therapie erklärt werden können. Solange die Autoren der GOG 172 keine Angaben zur 2nd-line Therapie vorlegen, kann dieser Effekt nicht ausgeschlossen werden.

4. Das Hauptproblem der ip-Therapie ist die ausgeprägte Toxizität. So konnten selbst in ausgewiesenen Studienzentren der GOG nur 42% der Patientinnen die ip-Therapie wie geplant erhalten, 8% erhielten keine ip-Therapie und 34% nur 1 – 2 Zyklen. Vorbehaltlich der genaueren Analyse der genannten offenen statistischen Fragen bleibt ein signifikanter Effekt bei einer derart geringen ip-Zyklenzahl zumindest erstaunlich, wurde er doch in den Vorgängerstudien, in denen die Pat. deutlich mehr ip-Zyklen erhalten hatten, nicht beobachtet.

5. Auffallend ist die geringe mediane Überlebenszeit der GOG 172 Studie im Kontrollarm (Cisplatin-Paclitaxel), die mit 49.7 Monaten deutlich kürzer ausfällt als in einem vergleichbaren Kollektiv in den drei AGO-OVAR Studien und der GOG 158 Studie mit Carboplatin-Paclitaxel in denen ein medianes Überleben von 56.5 – 59.5 Monaten beobachtet wurde. Wäre ein mit früheren Studien vergleichbares Ergebnis im Kontrollarm der GOG 172 erzielt worden, hätte sich keine Signifikanz im Vergleich zur ip-Therapie gezeigt.

Zusammenfassend leistet die Studie GOG 172 einen wichtigen Beitrag für die Diskussion um die ip-Therapie und die künftige Planung sinnvoller Studien. Nach Einschätzung der AGO Kommission Ovar und der deutschen Studiengruppen AGO-OVAR und NOGGO kann diese Studie auf Grund der aufgeführten Punkte aber noch nicht dazu führen, den gültigen Standard zu ändern. Dazu wären zunächst von den Autoren eine neue Analyse im Sinne einer ITT Auswertung und Details zur Second-line Therapie zu veröffentlichen. Wenn ein Bias bezüglich der 2nd-line Therapie ausgeschlossen werden kann und in der ITT Analyse ein Vorteil bestehen bleibt, sollten weitere Studien zunächst ein tolerables und weniger toxisches Regime entwickeln. Dieses sollte dann in einem zweiten Schritt mit dem aktuellen Standard verglichen werden (i.e. Carboplatin-Paclitaxel iv). Danach kann die Frage der Änderung des Standards erneut diskutiert werden. Bis dahin muss davon abgeraten werden, Patientinnen mit Ovarialkarzinom außerhalb von Studien einer ip-Therapie zuzuführen.

(Ausführliche Analyse der Arbeit und Literatur siehe Langfassung der Stellungnahme)