

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 Gynecologic Oncology Group Studie GOG 172 Studie im New England Journal of Medicine im Januar diesen Jahres ist die intraperitoneale Chemotherapie als Therapieoption bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom erneut in den Fokus des Interesses gerückt. Das National Cancer Institute (NCI) und amerikanische Fachgesellschaften haben positive Stellungnahmen abgegeben.

Die Kommission Ovar der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) sowie die beiden deutschen Studiengruppen, AGO Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) und Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO) legen mit dieser Darstellung der Datenlage zur intraperitonealen Chemotherapie beim Ovarialkarzinom eine kritische Bewertung der Pro- und Con-Argumente für diese Therapieform vor.

In der GOG 172 Studie wurde bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom im Stadium FIGO III und Resttumor < 1 cm nach radikaler Operation die Kombinations-Chemotherapie mit Paclitaxel 135mg/m² über 24 Stunden gefolgt von Cisplatin 75 mg/m² am Tag 2 i.v. verglichen mit Paclitaxel 135mg/m² über 24 Stunden gefolgt von Cisplatin 100 mg/m² intraperitoneal (i.p.) am Tag 2 und Paclitaxel 60 mg/m² intraperitoneal am Tag 8. Im Protokoll waren jeweils 6 Zyklen im Abstand von 3 Wochen festgelegt [1]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 4 Jahren fand sich im intraperitonealen Therapiearm ein medianes Überleben von 65,6 gegenüber 49,7 Monaten im i.v. Therapiearm (p = 0,03). Das progressionsfreie Überleben war ebenfalls günstiger, der Unterschied aber gerade nicht statistisch signifikant. Die Nebenwirkungen in beiden Therapiegruppen unterschieden sich ebenfalls signifikant. Sowohl hämatologische als auch nicht-hämatologische Toxizität Grad 3 und 4 waren bei Patientinnen im i.p. Arm signifikant höher und die Lebensqualität war bei Patientinnen im i.p Arm signifikant schlechter als in der i.v. Kontrollgruppe. Erst ein Jahr nach Therapieende erreichten die mit i.p. Chemotherapie behandelten Patientinnen das Lebensqualitätsniveau der Kontrollgruppe, die signifikant höhere Neurotoxizität im ip-Arm hielt sogar nach ein Jahr noch an.

Die Rationale für die intraperitoneale Therapie beim Ovarialkarzinom leitet sich aus der besonderen Wachstumsform mit überwiegender Dissemination der Tumorzellen in der Bauchhöhle ab. Bereits in früheren Jahren wurde der Stellenwert der intraperitonealen Chemotherapie beim Ovarialkarzinom in mehreren Studien evaluiert. Vier von 7 randomisierten Phase III Studien, die die intraperitoneale Platingabe mit der intravenösen verglichen haben, zeigten keinen signifikanten Vorteil; möglicherweise, da sie aufgrund geringer Fallzahlen nicht die ausreichende Power besaßen, um einen Unterschied zu detektieren. In den größeren Phase III Studien der GOG, Protokoll 104 und 172 wurde jeweils ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil durch die intraperitoneale Chemotherapie nachgewiesen, in der GOG 114 ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben, aber nicht im Gesamtüberleben [1,2,3,4,5,6,7].

Kann sich aus diesen Daten ein neuer Therapiestandard ableiten?

Bevor diese Frage beantwortet werden kann, müssen die drei vorliegenden amerikanischen Studien kritisch diskutiert werden.

Die GOG 104 Studie untersuchte folgende Therapieregime: 100 mg/m² Cisplatin *i.p.* + 600 mg/m² *i.v.* Cyclophosphamid versus Cisplatin 100 mg/m² *i.v.* + Cyclophosphamid 600 mg/m² *i.v.* Sie war zunächst mit kleinerer Fallzahl geplant und wurde nach Erreichen der ursprünglich geplanten Rekrutierung erweitert, da die Untersucher insbesondere Patientinnen mit minimalem Tumorrest in der Studie „anreichern“ wollten. Die Studie wies nach der über das im Protokoll vorgesehene hinausgehenden Rekrutierung signifikante Ergebnisse auf, wobei die Ergebnisse in der Gruppe mit minimalem Tumorrest nicht signifikant waren. Mittlerweile war aber im Rahmen der *iv*-Therapien ein neuer Standard entwickelt worden, nämlich Cyclophosphamid durch Paclitaxel ersetzt worden, so dass die Ergebnisse des Vergleichs der *ip*-Therapie mit dem alten Standard (Cisplatin-Cyclophosphamid) nicht mehr ohne weiteres auf den neuen Standard (Cisplatin-Paclitaxel) übertragbar erschienen; insbesondere, da der Zugewinn durch intraperitoneale Therapie nicht größer war, als der Zugewinn durch Addition von Paclitaxel. Dies führte dazu, dass sich die intraperitoneale Cisplatin Therapie in Kombination mit Cyclophosphamid nicht durchsetzen konnte.

Die GOG 114 Studie sollte eine neue *ip* Therapie inklusive Paclitaxel mit dem neuen Standard Cisplatin-Paclitaxel vergleichen. Entgegen der GOG 104 Studie, bei der gleiche Medikamente in gleicher Dosierung aber unterschiedlichem Applikationsweg geprüft wurden, wurde im experimentellen Arm der GOG 114 zusätzlich hoch dosiertes Carboplatin im experimentellen Arm der *ip*-Therapie vorangestellt. Außerdem wurde die Cisplatinosis im *ip*-Arm um 1/3 höher gewählt und insgesamt 8 Zyklen gegenüber 6 Zyklen im Standardarm geplant. Somit wurde nicht (nur) der Applikationsweg, sondern die Dosisintensität und die Gesamtdosis von Platin, die Behandlungsdauer und die Kombination von 2 Platinanaloga als zusätzliche Variablen eingeführt – ein Design, was letztlich die Ergebnisse nicht mehr einer Variablen zuordnen ließe. Die Ergebnisse zeigten einen Vorteil des experimentellen Arms im progressionsfreien, nicht aber im Gesamtüberleben. Die experimentelle Therapie zeigte deutlich mehr Nebenwirkungen und war so toxisch, dass 18% der Patientinnen nur max. 2 Kurse der *ip*-Therapie erhalten konnten und nur 71% die Therapie wie geplant durchlaufen waren. Die Autoren schlussfolgerten, dass die experimentelle Therapie nicht für die klinische Routine geeignet sei.

Die Publikation der GOG 172 wurde begleitet durch eine NCI Ankündigung (announcement) und intensive Pressearbeit, die letztlich den Tenor beinhaltete, dass hiermit ein neuer Standard „geboren“ sei. Kann man diese Aussage so unterstützen?

Die Publikation von Armstrong et al. berichtet einen *p*-Wert beim Überlebens-Vergleich von *ip.* und *i.v.* Therapie von 0.03 – dies ist gerade signifikant, aber das obere Konfidenzintervall beträgt 0,97 – knapp unter 1. Dies ist umso bedeutsamer, als die Analyse nicht in einer intention-to-treat Population durchgeführt wurde. Eine derartige Intention-to-Treat Analyse ist aber nach den Kriterien der Evidence Based Medicine unbedingt zu fordern um dem möglichen Einfluss (Bias) einer Patientenselektion zu

begegnen [8]. 14 randomisierte Patientinnen wurden nicht in der Analyse berücksichtigt und fast doppelt so viele (9 vs. 5) waren im ip-Arm ausgeschlossen worden. Dies ist zwar eine relativ geringe Zahl, kann aber bei so knapper Signifikanz durchaus Bedeutung gewinnen und dazu führen, dass das Konfidenzintervall 1 erreicht und damit die Signifikanz erlischt.

Des Weiteren muss bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, dass mehr als doppelt so viele Patientinnen im ip-Arm als „lost-to-follow-up“ bewertet wurden (11 versus 5). Dieser Unterschied ist nicht groß, aber auch die Anzahl der beobachteten Todesfälle in beiden Armen unterschied sich nur um 26 (127 und 101 Todesfälle) und schon eine Verschiebung um 3 Todesfälle von einem in den anderen Arm könnte ein nicht signifikantes Ergebnis bewirken.

Gerade bei marginal statistischen Unterschieden müssen Unterschiede bezüglich Pat.-Ausschluss und lost-to-follow-up, insbesondere wenn sie beide in die gleiche Richtung weisen und sich in einem Studienarm kumulieren, sorgfältig analysiert werden und mittels intention-to-treat Analyse ausgeschlossen werden, dass sie das Ergebnis beeinflussen.

Der absolute Unterschied bei den noch lebenden Patientinnen bei Analyse war mit 15 Pat. kleiner, als die Anzahl der Patientinnen, die nicht nach beobachtet werden konnte (lost-to-follow-up) waren (16 Pat.). 15 Patientinnen sind eine kleiner Teil der über 400 rekrutierten Patientinnen und es bleibt die Frage offen, ob eine so kleine Subgruppe es rechtfertigt eine signifikant toxischere und mit schlechterer Lebensqualität assoziierte Therapie als Standard einzuführen.

Hinzu kommt, dass der Unterschied bezüglich des progressionsfreien Intervalls noch geringer war und „nur“ 9 Patientinnen mehr im ip-Arm noch kein Rezidiv erlitten hatten (Unterschied nicht signifikant). Da aber letztlich alle Patientinnen, die ein Rezidiv erleiden, an der Erkrankung versterben werden, kann der Überlebensunterschied mit längerer Beobachtung sogar noch geringer werden – und somit an Signifikanz verlieren; was bleibt ist die erheblich schwerere Toxizität.

Der signifikante Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen beruht auf unterschiedlichen Verläufen, die nach der Progression bzw. dem Rezidiv beobachtet wurden. Die Unterschiede im PFS zwischen i.p. und i.v. Therapie betragen 2,4 Monate für komplett operierte Patientinnen und 2,9 Monate für Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest. Überraschenderweise betrug der Unterschied im Überleben aber 12, 5 Monate bei Patientinnen mit makroskopischem Tumorrest und 15,9 Monate in der Gesamtpopulation. Dafür gibt es nur 2 Erklärungsmodelle: (1) entweder lebten Patientinnen mit Rezidiv nach ip-Therapie länger, da die ip-Therapie die Tumorbiologie des Rezidivs verändert hat, oder (2) Patientinnen nach ip Therapie haben effektivere 2nd-line Therapien erhalten. Leider berichten Armstrong et al. keine Details zur 2nd-line Therapie ihrer Patientinnen. Daher bleibt die Frage offen, ob der beobachtete Überlebensvorteil vielleicht auch auf Unterschiede in der 2nd-line Therapie zurückzuführen ist. Dass eine 2nd-line Therapie das Überleben beeinflussen kann, haben mindestens 3 positive randomisierte Phase III Studien gezeigt (International Collaborators in Ovarian Neoplasm (ICON) / AGO-OVAR [9], Gore et al. [10] und Gordon et al. [11] - unterstützt von 2 kleineren Studien [12,13]). Aus diesem Grund hat die Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) in der 3rd International Consensus Conference on Ovarian Cancer 2004 progressionsfreies Überleben als besser geeigneten Endpunkt für die Beurteilung der Effektivität der Primärtherapie identifiziert [14,15].

Das Hauptproblem der ip-Therapie ist ihre Toxizität; dies wird in der GOG 172 deutlich gezeigt. Selbst in ausgewiesenen Studienzentren der GOG konnten nur 42% der Patientinnen die ip-Therapie wie geplant erhalten – wie hoch wäre wohl die Compliance wenn eine solche Therapie allgemein als Standard eingesetzt würde, d.h. in Zentren mit geringerer Erfahrung?

Genauere Analyse der Daten zur Therapiecompliance zeigen, dass im experimentellen Arm 8% gar keine ip-Therapie und weitere 34% nur 1-2 Zyklen ip-Therapie erhalten hatten. Es scheint erstaunlich, dass 1-2 Zyklen in einem Drittel der Patientinnen einen signifikanten Unterschied bewirken? Ein so großer Effekt steht im krassen Gegensatz zu dem eher geringen Unterschied, der in anderen ip-Studien (GOG 104 und GOG 114) berichtet wurde, in denen ein größerer Anteil an Patientinnen die geplante Therapie auch erhalten hatte.

Der Hauptunterschied zwischen intraperitonealer und intravenöser Therapie liegt in der deutlichen höheren Toxizität der experimentellen Therapie. So entwickelt beispielsweise jede sechste Patientin durch die ip-Therapie erhebliche abdominale Schmerzen, die sie bei der konventionellen Behandlung nicht haben würde. Andere ip-Studien berichten über noch höhere abdominale Beschwerden [6]. Hinzu kommen die Katheterkomplikationen, die der häufigste Grund des Therapieabbruchs in der GOG 172 waren. Die Komplikationsrate lag am höchsten bei Patientinnen mit Darmresektionen, weshalb die GOG auch für dieses Kollektiv, das bei adäquater Chirurgie ca. ein Drittel der Patientinnen ausmacht, eine Indikationseinschränkung sieht. Der signifikante Unterschied bezüglich Toxizität zeigte sich nicht nur bei der Compliance und den häufigen Grad 3 und 4 Nebenwirkungen, sondern führte auch zu einer signifikant schlechteren Lebensqualität im ip-Arm. Dieser Unterschied wird noch bedeutsamer, wenn man berücksichtigt, dass die eigentliche Standardtherapie nicht Cisplatin plus Paclitaxel, sondern Carboplatin-Paclitaxel ist – eine Therapie die signifikant weniger toxisch als Cisplatin-Paclitaxel ist und zu einer signifikant besseren Lebensqualität führte [18]. Wäre die ip-Therapie mit dem aktuellen Standard (i.e. Carboplatin-Paclitaxel) verglichen worden, so wären demnach noch größere Unterschiede bezüglich Toxizität und Lebensqualität zu erwarten.

Die anderen ip-Studien hatten die Frage der Lebensqualität leider nicht untersucht [16].

Die Patientinnen-Population in der Armstrong Studie ist ähnlich der, aus der GOG 158 Studie von Ozols et al. [17] und den Patientinnen-Kollektiven mit kleinem Tumorrest bis 1 cm (Stratum 1), die in den Studien OVAR-3, OVAR-5 und OVAR-7 der AGO-OVAR [18,19,20] behandelt wurden. Diese 4 Studien haben jeweils mehr Patientinnen randomisiert, als in die GOG 172 eingeschlossen wurden. Auch wenn ein direkter Vergleich nicht möglich ist, so fällt doch auf, dass alle 4 Studien unter i.v. Standardtherapie ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben beobachteten, als Armstrong et al. in ihrem Kontrollarm berichten: 57.4, 59.5, 57.0 und 56.5 Monate nach Carboplatin-Paclitaxel (gegenüber 49,7 Monaten nach Cisplatin-Paclitaxel in GOG 172). Hätten die Patientinnen im Kontrollarm der GOG 172 eine den vier zitierten Studien vergleichbares Therapieergebnis aufgewiesen, wäre der Vergleich zur ip-Therapie nicht einmal marginal signifikant ausgefallen.

Nimmt man all diese offenen Fragen zusammen, so fällt es schwer eine definitive Schlussfolgerung aus der GOG 172 zu ziehen. Bevor dies möglich ist, müssen die Autoren eine neue Analyse mit allen

Patientinnen vorlegen (intention-to-treat) und außerdem Details zur 2nd-line Therapie veröffentlichen und nachweisen, dass nicht beide Studienarme unterschiedlich behandelt wurden. Falls dann immer noch ein Unterschied bestehen bliebe, könnte nur geschlossen werden, dass eine ip-Therapie mit hoher Toxizität besser wäre, als eine obsoleete iv-Therapie (Cisplatin-Paclitaxel), die nachweislich mehr Nebenwirkungen und eine schlechtere Lebensqualität induziert als die aktuelle Standardtherapie Carboplatin-Paclitaxel.

Grundsätzlich ist bedauerlich, dass im Design der GOG 172, wie auch in den meisten anderen Studien zur ip-Therapie mehrere Fragen (Variablen) vermischt werden und so eine Aussage zum Wert der ip-Therapie an sich kaum möglich ist. Prinzipiell kann man sich der Fragestellungen in 2 Wegen nähern: (1) ist (irgendeine) ip-Therapie einer Standardtherapie überlegen? – dann muss man die experimentelle Therapie mit dem aktuellen Standard vergleichen – und das ist Carboplatin-Paclitaxel und nicht Cisplatin-Paclitaxel wie in der GOG 172, oder (2) kann man vergleichen, ob die gleichen Medikamente i.v. oder i.p. gegeben, Unterschiede aufweisen – dann muss man beide in gleicher Dosierung und Schedule bei gleicher Therapielänge vergleichen; auch das ist nicht erfolgt. Leider ist aus dem Mix der Variablen eine definitive Antwort nicht zu extrahieren; war es wirklich der Applikationsweg, der die Unterschiede in der GOG 172 bewirkte, oder war es z.B. die dosisdichte Paclitaxeltherapie an Tag 1 und Tag 8, für die es ja schon Hinweise für Aktivität beim platinresistenten Ovarialkarzinom und andere Indikationen gibt [21, 22]?

Armstrong et al. haben einen Beitrag zur Diskussion der ip-Therapie gegeben und weitere Anstöße für zukünftige Studien initiiert. Nach Einschätzung der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO und den deutschen Studiengruppen AGO-OVAR und NOGGO kann diese Studie (und auch der damit verbundenen Medienrummel) aber nicht dazu führen, den Standard zu ändern. Ip-Therapie könnte möglicherweise für eine Subgruppe von Patientinnen mit Ovarialkarzinom eine sinnvolle Alternative sein. Bevor die ip-Therapie aber in der Routine eingesetzt werden kann, sollten sowohl die Patientinnen identifiziert werden können, die einen Nutzen haben, als auch ein tolerierbares Regime entwickelt werden – dass GOG 172 Regime ist es sicher nicht.

Gefährlich wäre es, unkritisch und ohne Daten andere nicht evaluierte Kombination ip zu geben (z.B. Carboplatin-Paclitaxel). Patientinnen sollten außerhalb von (gut geplanten) Studien nicht dieser Therapiemodalität und der damit verbundenen exzessiven Toxizität ausgesetzt werden.

State of the Art der Chemotherapie des Ovarialkarzinoms (FIGO IIB-IV) bleibt daher die systemische Therapie mit Paclitaxel 175mg/m² über 3h *i.v.* und Carboplatin AUC 5 über 0,5-1h *i.v.* jeweils Tag 1 alle 3 Wochen für 6 Zyklen – wenn möglich im Rahmen der Studien der AGO-OVAR und NOGGO.

Referenzen

- ¹ Armstrong D, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43
- ² Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-1007
- ³ Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955
- ⁴ Kirmani S, Braly PS, McClay EF et al. A comparison of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy for the initial treatment of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;54:338-344
- ⁵ Gadducci A, Carnini F, Chiara S et al. Intraperitoneal versus intravenous cisplatin in combination with intravenous cyclophosphamide and epidoxorubicin in optimally cytoreduced advanced epithelial ovarian cancer: a randomized trial of the Gruppo Oncologica Nord-Ovest. *Gynecol Oncol* 2000;76:157-162
- ⁶ Yen M-S, Juang C-M, Lai C-R et al. Intraperitoneal cisplatin-based chemotherapy vs. intravenous cisplatin-based chemotherapy for stage III optimally cytoreduced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:55-60
- ⁷ Polyzos A, Tasvaris N, Kosmas C et al. A comparative study of intraperitoneal carboplatin versus intravenous carboplatin with intravenous cyclophosphamide in both arms as initial chemotherapy for stage III ovarian cancer. *Oncology* 1999;56:291-296
- ⁸ Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ for the Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature, II. How to use an article about a therapy or prevention, A. are the results of the study valid ? *JAMA* 1993; 270: 2598-2601
- ⁹ 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
- ¹⁰ Gore M, Oza A, Rustin G et al. A randomised trial of oral versus intravenous topotecan in patients with relapsed epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38: 57-63
- ¹¹ Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8
- ¹² Cantu MG, Buda A, Parma G, et al. Randomized controlled trial of single-agent paclitaxel versus cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer who responded to first-line platinum-based regimens. *J Clin Oncol* 2002;20:1232-1237
- ¹³ Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16:749-755
- ¹⁴ du Bois, Quinn M, Thigpen T, et al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCO 2004), *Ann Oncol* 2005;16 (suppl. 8): viii7-viii12
- ¹⁵ Thigpen T, Stuart G, du Bois A, et al. Clinical trials in ovarian carcinoma: requirements for standard approaches and regimens. *Ann Oncol* 2005; 16 (suppl. 8): viii13-viii19
- ¹⁶ Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25,(1): CD005340.
- ¹⁷ Ozols RF, Bundy BN, Greer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-3200
- ¹⁸ du Bois A, Lück HJ, Meier W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 3: 1320-1329

¹⁹ du Bois A, Combe M, Rochon J, et al. Epirubicin/paclitaxel/carboplatin (TEC) vs paclitaxel/carboplatin (TC) in first-line treatment of ovarian cancer (OC) FIGO stages IIB–IV. An AGO-GINECO Intergroup phase III trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (suppl.): 5007

²⁰ Pfisterer J, Weber B, du Bois A, et al. Paclitaxel/Carboplatin (TC) vs. Paclitaxel/Carboplatin followed by Topotecan (TOP) in first-line treatment of advanced ovarian cancer. Mature results of a gynecologic cancer intergroup phase III trial of the AGO OVAR and GINECO, *J Clin Oncol* 2005, 23 (suppl): 456s (LBA5007)

²¹ Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. 2003;21:1431-1439

²² Markman M, Hall J, Spitz D, et al. Phase II trial of weekly single-agent paclitaxel in platinum/paclitaxel-refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002. 20:2365-2369