

Die Bedeutung der Operation (Faktor Tumorrest) als Prognosefaktor beim primären Ovarialkarzinom

Key note lecture

State- of the Art Meeting der Organkommission OVAR

Der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie

München 2009

Andreas du Bois

- **HSK Wiesbaden**
- **Organkommission OVAR der AGO**
- **AGO-OVAR / AGO Studiengruppe**

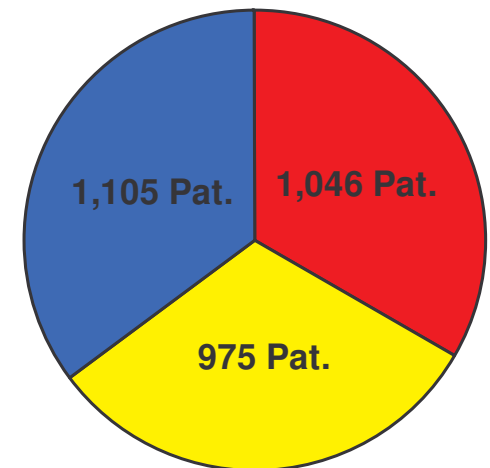
Population:

- **3 randomisierte Studien bei Pat. mit FIGO IIB-IV Ovarialkarzinom und 6 Zyklen Platin-Paclitaxel-Chemotherapie nach Primär-Operation:**
 - **AGO-OVAR 3** (Cisplatin/Paclitaxel vs. Carboplatin/Paclitaxel) - *A du Bois et al. JNCI 2003*
 - **AGO-OVAR 5 / GINECO** (Carboplatin/Paclitaxel +/- Epirubicine) – *A du Bois et al JCO 2006*
 - **AGO-OVAR 7 / GINECO** (Carboplatin/Paclitaxel +/- Topotecan) - *J Pfisterer et al. JNCI 2006*
- **3.126 von 3.388 randomisierten Pat. (92.3%) mit kompletter Info zur OP; med. Nachbeobachtung 54 Monate; 1.837 Pat. (58.8%) verstorben**
- **Pat. Charakteristika:**

Alter [median; range]	58.9 (19.6-83.6) J.		
AZ	ECOG 0	1,190	38.1
	ECOG 1	1,592	50.9
	ECOG 2	326	10.4
Stadium	FIGO IIB-III A	448	14.4
	FIGO IIIB	366	11.7
	FIGO IIIC	1,779	56.9
	FIGO IV	530	17.0
Grad	G1 / G2	1,242	38.7
	G3	1,702	54.4
Histo-Typ Serös		2,296	73.4
	Endometrioid	272	8.7
	Muzinös	147	4.7

Ergebnis OP:

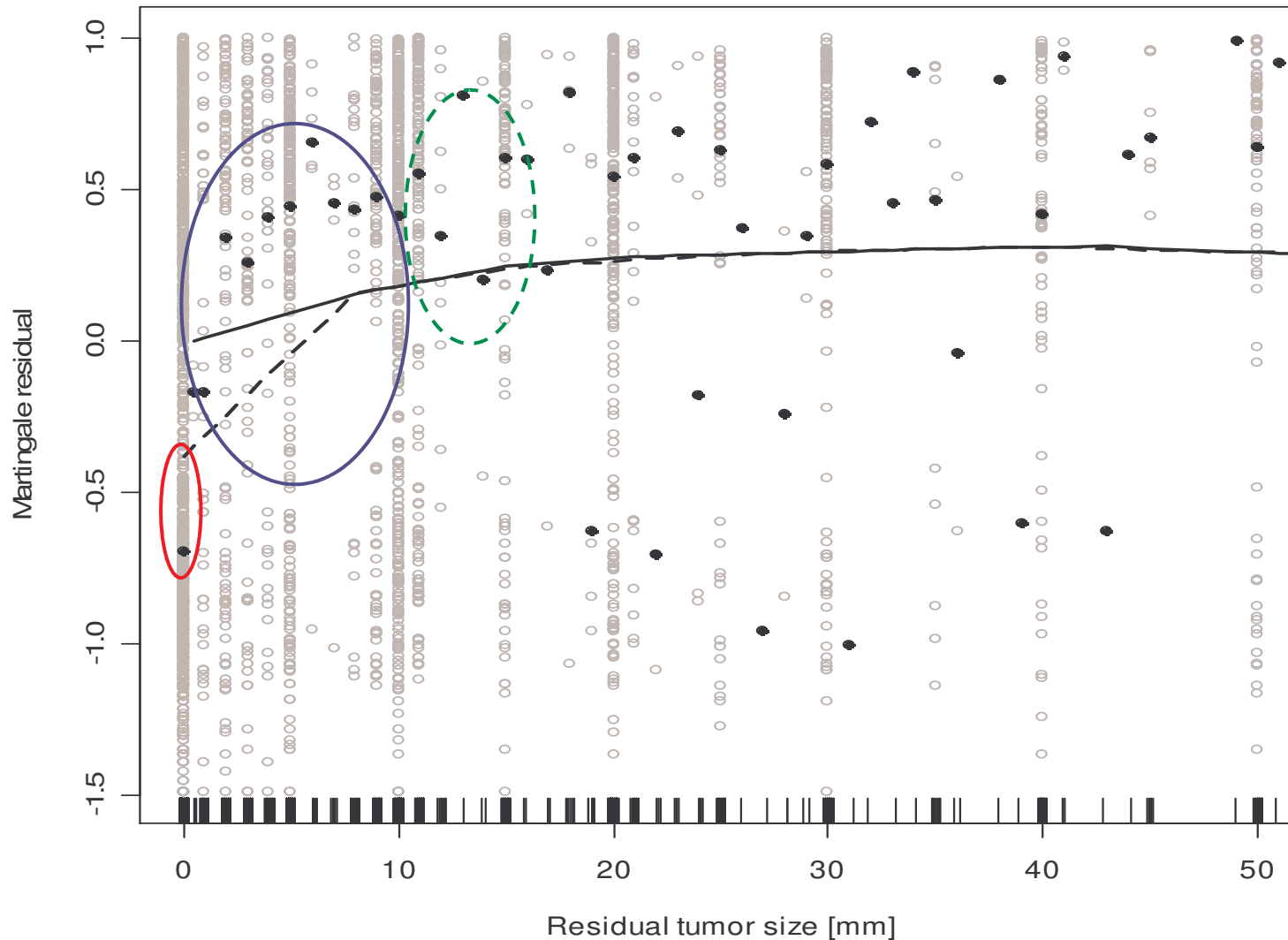
- Kein Tumorrest
- Tumorrest 1-10mm
- Tumorrest > 10 mm



Fragestellung:

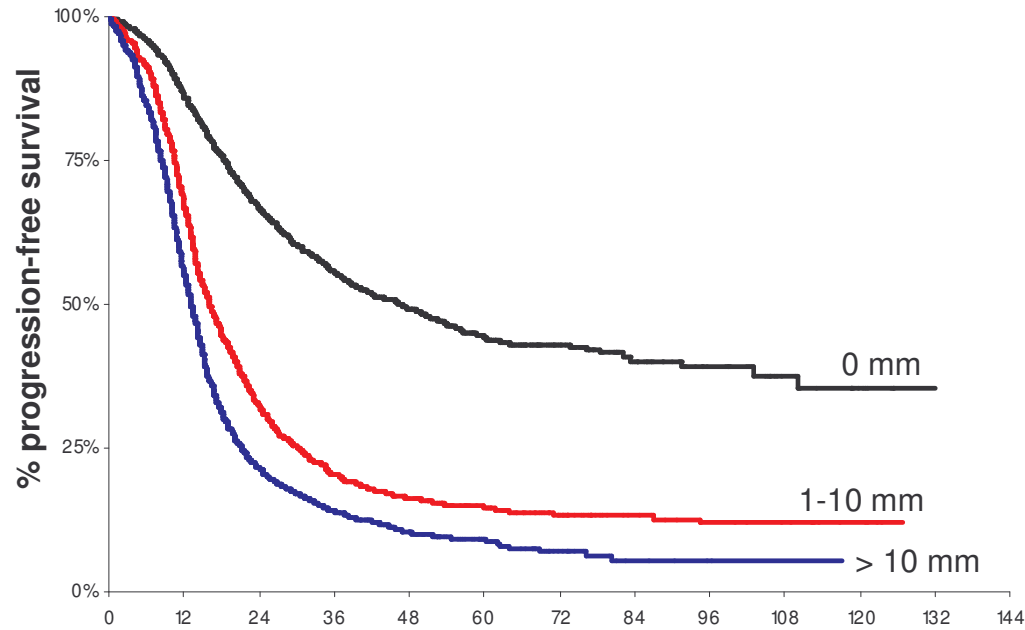
- Was ist „optimale“ Tumorresektion (und damit Ziel der OP) ?
- Welchen Einfluss hat die initiale Tumorlast (FIGO Stadium)?
 - Ist die Tumorresektion in jedem Stadium effektiv ?
 - Kann sie den negativen Einfluss des Stadiums egalalisieren ?
- Welchen Einfluss hat die Tumorbiologie (Histo-Typ) ?
 - Ist die Tumorresektion bei jedem Histo-Typ effektiv?
- Gibt es eine Interaktion zwischen Tumorrest und anderen, tumorbiologischen Prognosefaktoren ?
- Wie können wir das outcome verbessern bei den Patientinnen, die bisher mit einem Tumorrest > 1cm die OP beenden (und von der Primär-OP kaum profitieren) ?
 - Komplettresektionsrate steigern durch prä.OP Chemotherapie?
 - wenn das geht, führt es zu besserem Überleben?
 - Komplettresektionsrate steigern durch bessere OP Technik?

Was heißt „optimal debulking“ ?



Plot of martingale residuals for null model of survival against residual tumor size after primary surgery with smoothed regression lines to assess functional form of residual tumor size as a covariate. The grey circles show the patient-wise martingale residuals. Black dots are medians of martingale residuals for given residual tumor sizes. The solid line is a smoothed loess regression curve taking into account only patients with macroscopic residual tumor, while the dashed line accounts for all patients.

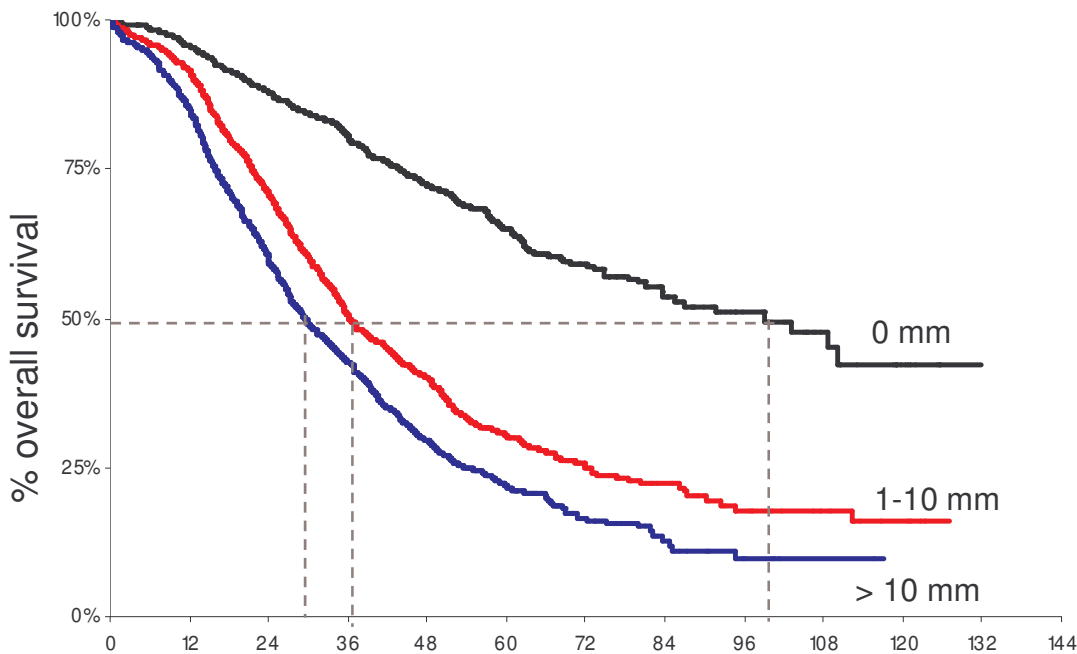
Der Einfluss von Tumorrest auf den weiteren Verlauf: was ist „optimal“?



	<u>HR</u>	<u>(95%CI)</u>
1-10 mm vs. 0 mm:	2.52	(2.26;2.81)

>10 mm vs. 1-10 mm:	1.36	(1.24;1.50)
---------------------	------	-------------

log-rank: $p < 0.0001$



	<u>HR</u>	<u>(95%CI)</u>
1-10 mm vs. 0 mm:	2.70	(2.37; 3.07)

>10 mm vs. 1-10 mm:	1.34	(1.21; 1.49)
---------------------	------	--------------

log-rank: $p < 0.0001$

Fragestellung:

- Was ist „optimale“ Tumorresektion (und damit Ziel der OP) ?
- **Welchen Einfluss hat die initiale Tumorlast (FIGO Stadium)?**
 - **Ist die Tumorresektion in jedem Stadium effektiv ?**
 - **Kann sie den negativen Einfluss des Stadiums egalalisieren ?**
- Welchen Einfluss hat die Tumorbiologie (Histo-Typ) ?
 - Ist die Tumorresektion bei jedem Histo-Typ effektiv?
- Gibt es eine Interaktion zwischen Tumorrest und anderen, tumorbiologischen Prognosefaktoren ?
- Wie können wir das outcome verbessern bei den Patientinnen, die bisher mit einem Tumorrest $> 1\text{cm}$ die OP beenden (und von der Primär-OP kaum profitieren) ?
 - **Komplettresektionsrate steigern durch prä.OP Chemotherapie?**
 - wenn das geht, führt es zu besserem Überleben?
 - **Komplettresektionsrate steigern durch bessere OP Technik?**

Verbessert Tumorresektion die Prognose in jedem Stadium?

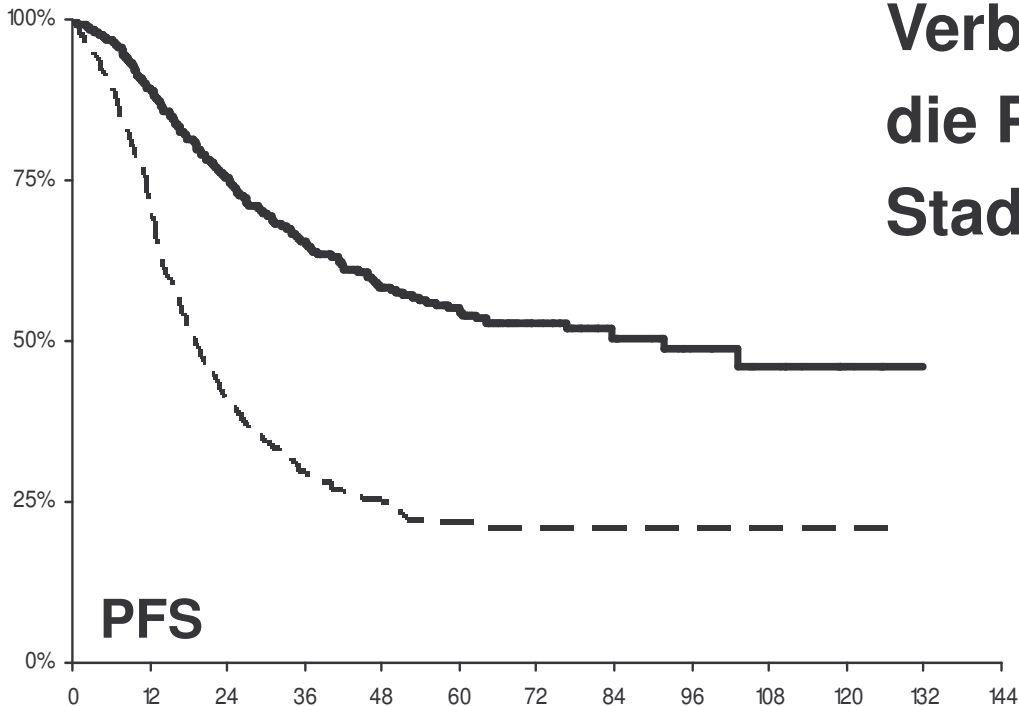
— res. tum. =0, FIGO IIB-IIIB

- - res. tum. >0, FIGO IIB-IIIB

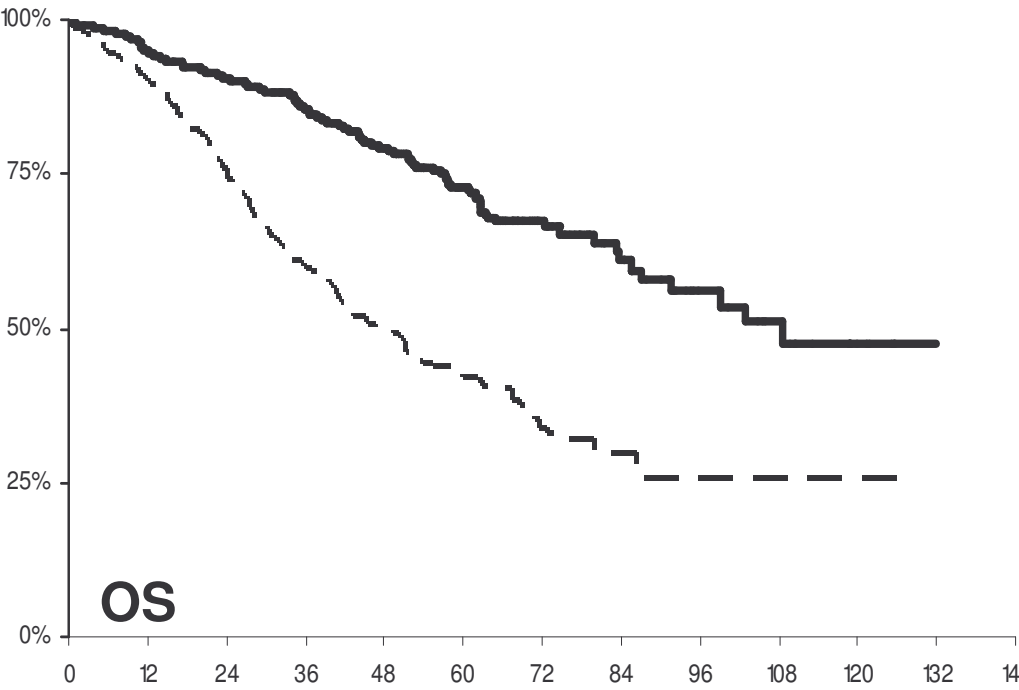
log-rank: $p < 0.0001$

JA

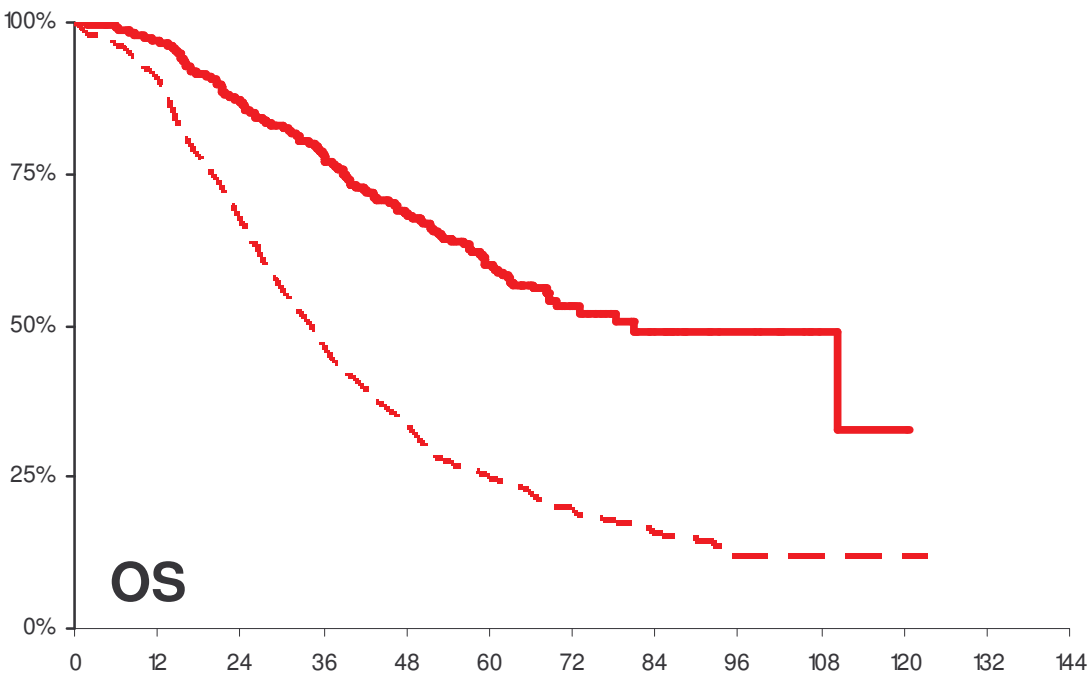
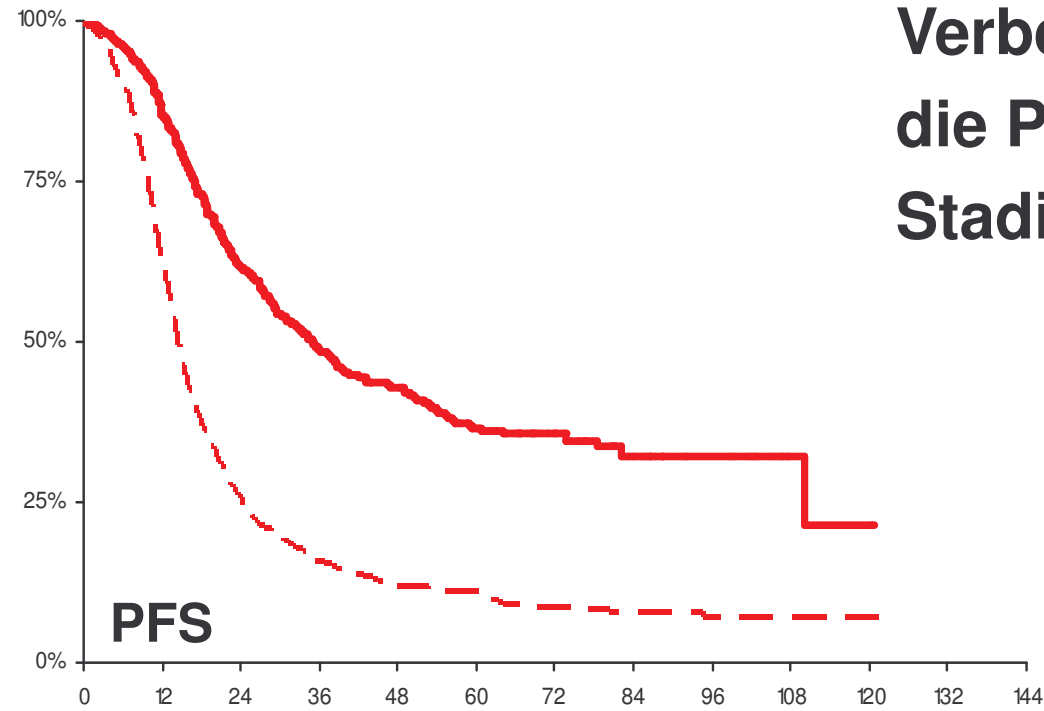
PFS



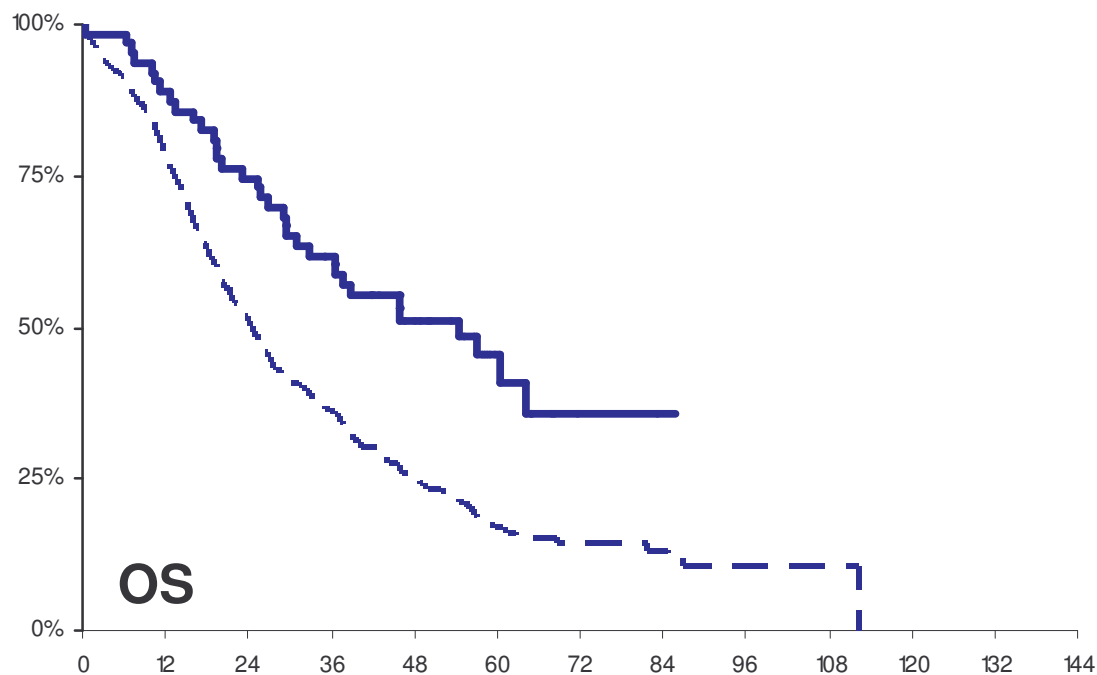
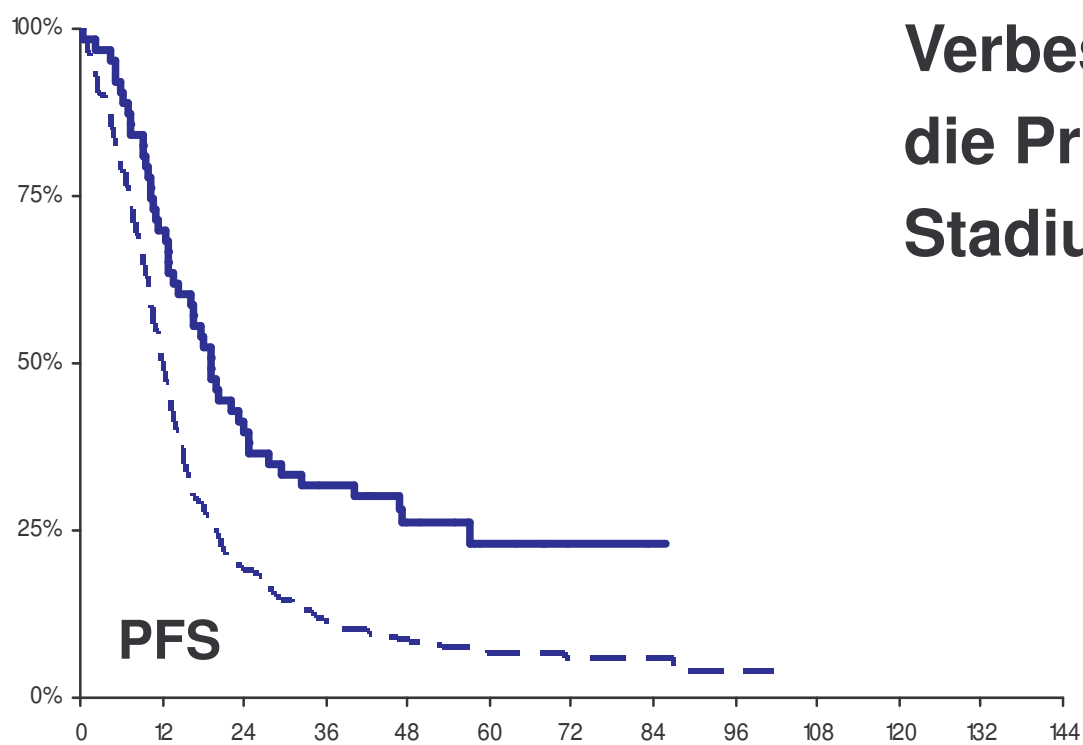
OS



Verbessert Tumorresektion die Prognose in jedem Stadium?



Verbessert Tumorresektion die Prognose in jedem Stadium?



Welcher Tumorrest muss bei welchem FIGO Stadium erreicht werden um die Prognose signifikant zu verbessern?

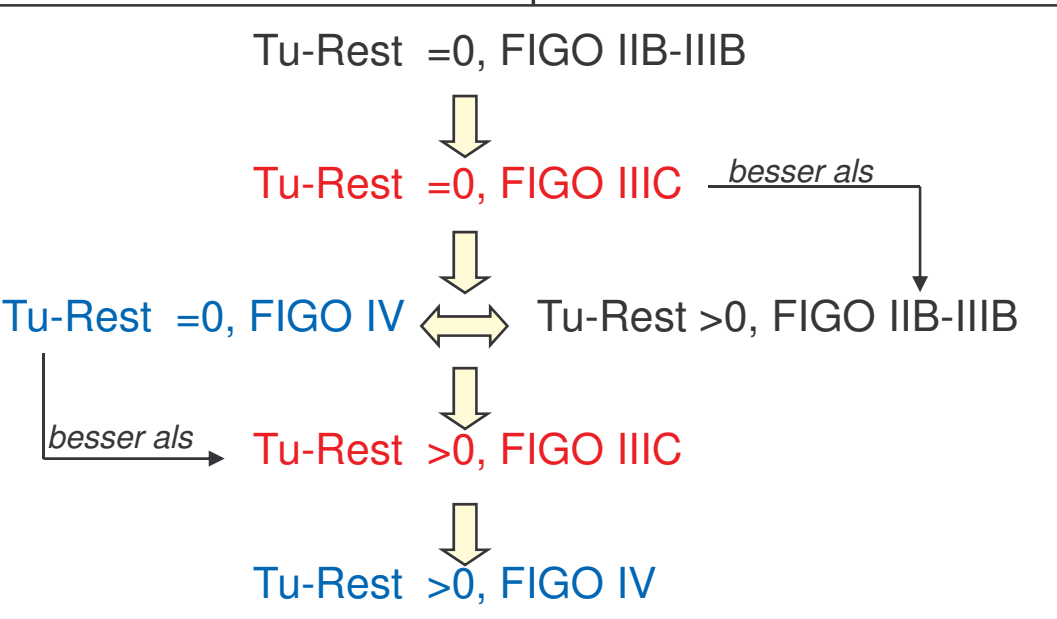
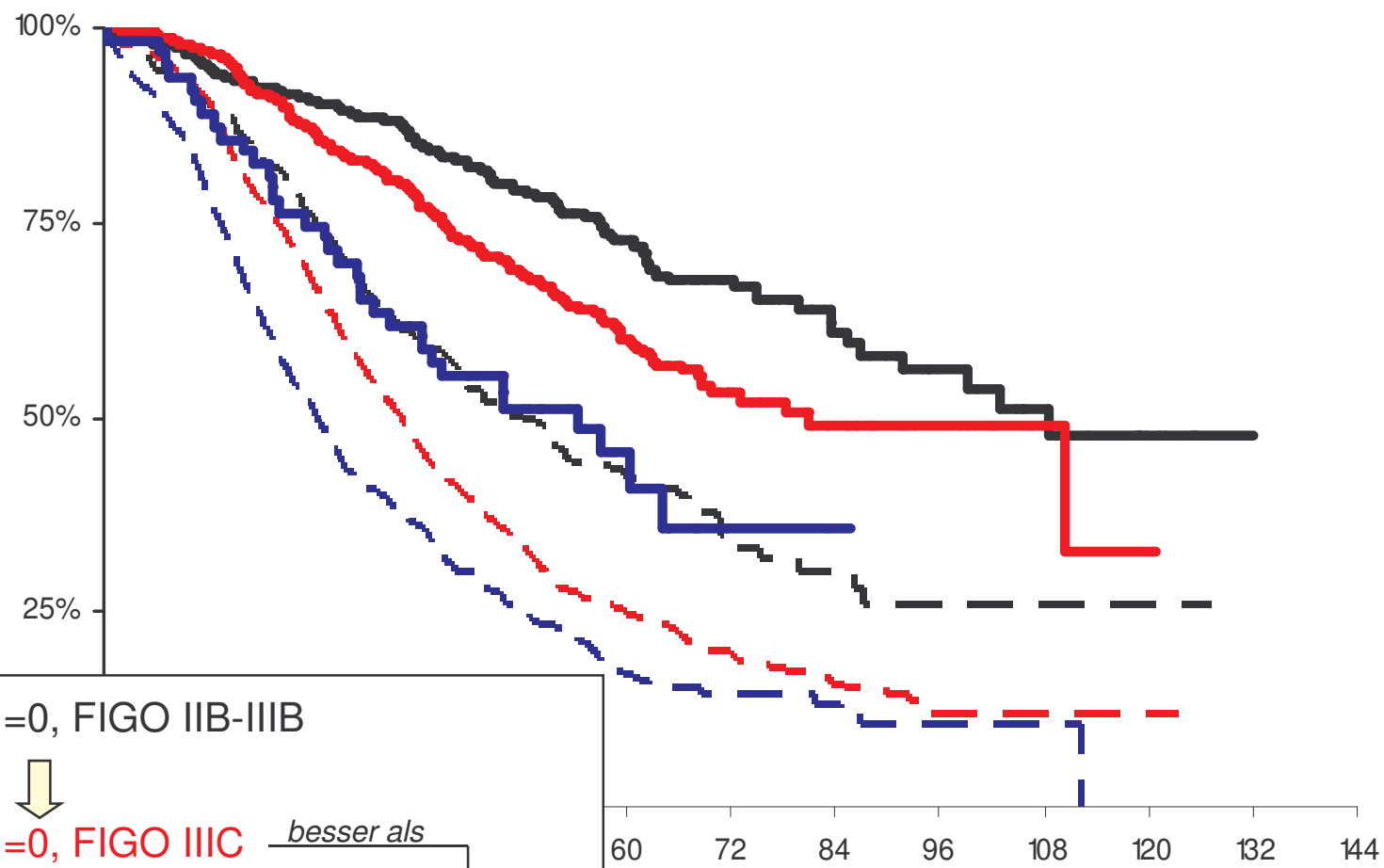
Initial FIGO stage	No macroscopic residual tumor		Any residual tumor		HR (95% CI)	No residual tumor		Any residual tumor		HR (95% CI)
	Pts. (n)	PFS (mos)	Pts (n)	PFS (mos)		Medianes Überleben (Monate)				
FIGO IIB-IIIIB	497	91.7	317	19.1	0.37 (0.31; 0.45)	108.6	48.3	0.37	+ 60,3 Mon.	
FIGO IIIC	486	35.0	1293	14.5	0.39 (0.35; 0.45)	81.1	34.2	0.36	+ 46,9 Mon.	
FIGO IV	63	19.2	467	12.1	0.53 (0.39; 0.72)	54.6	24.6	0.49	+ 30,0 Mon.	

HR = Hazard Ratio, reference class for HR is "Any residual tumor"

Initial FIGO stage	residual tumor 1-10 mm		residual tumor > 10 mm		HR (95% CI)	residuals 1-10 mm		residuals > 10 mm		HR (95% CI)
FIGO IIB-IIIIB	205	22.2	112	16.7	0.73 (0.56; 0.95)	52.3	41.0	0.75	+ 11,3 Mon.	
FIGO IIIC	613	15.9	680	13.7	0.78 (0.70; 0.88)	35.6	30.7	0.80	+ 4,9 Mon.	
FIGO IV	156	13.5	311	11.5	0.84 (0.69; 1.03)	26.2	23.9	0.86	+ 2,3 Mon.	

HR = Hazard Ratio, reference class for HR is "residual tumor > 10 mm"

Kann man den neg. Faktor „initiale Tumorlast“ „weg-operieren“?



... nur teilweise...
Sowohl initiale Tumorlast, als auch post-OP Tumorrest haben prognostische Bedeutung !

Fragestellung:

- Was ist „optimale“ Tumorresektion (und damit Ziel der OP) ?
- Welchen Einfluss hat die initiale Tumorlast (FIGO Stadium)?
 - Ist die Tumorresektion in jedem Stadium effektiv ?
 - Kann sie den negativen Einfluss des Stadiums egalalisieren ?
- Welchen Einfluss hat die Tumorbiologie (Histo-Typ) ?
 - Ist die Tumorresektion bei jedem Histo-Typ effektiv?
- Gibt es eine Interaktion zwischen Tumorrest und anderen, tumorbiologischen Prognosefaktoren ?
- Wie können wir das outcome verbessern bei den Patientinnen, die bisher mit einem Tumorrest > 1cm die OP beenden (und von der Primär-OP kaum profitieren) ?
 - Komplettresektionsrate steigern durch prä.OP Chemotherapie?
 - wenn das geht, führt es zu besserem Überleben?
 - Komplettresektionsrate steigern durch bessere OP Technik?

Uni- und multivariate Cox Regressionsmodell für das Gesamtüberleben

Parameter	<u>Univariate Analyse</u>			<u>Multivariate Analyse</u>		
	HR	95%-CI	p-value	HR	95%-CI	p-value
Alter [10 yrs]	1.23	(1.17; 1.29)	<.0001	1.13	(1.08, 1.18)	<.0001
ECOG 2 vs. 0-1	1.76	(1.54, 2.01)	<.0001	1.36	(1.18, 1.56)	<.0001
FIGO IIIC-IV vs. IIB-IIIB	2.24	(1.99, 2.53)	<.0001	1.45	(1.28, 1.65)	<.0001
Grading G2/3 vs. G1	2.50	(1.99, 3.13)	<.0001	1.74	(1.37, 2.21)	<.0001
Endometrioid vs. serös	0.77	(0.64, 0.91)	0.0029	0.94	(0.79, 1.13)	0.5030
Muzinös vs. serös	1.76	(1.43, 2.15)	<.0001	2.38	(1.94, 2.93)	<.0001
Andere Histo-typen vs. serös	0.93	(0.81, 1.08)	0.3527	0.95	(0.82, 1.10)	0.4880
Tumorrest 1-10 mm vs. 0	2.70	(2.37; 3.07)	<.0001	2.12	(1.85, 2.43)	<.0001
Tu Rest >1cm vs. 1-10 mm	1.34	(1.21; 1.49)	<.0001	1.20	(1.08, 1.33)	0.0006
Ascites > 500 ml ja vs. nein	1.95	(1.76, 2.16)	<.0001	1.36	(1.22, 1.51)	<.0001

„wirkt“ Tumorresektion bei allen Histo-Typen?

Parameter	Seröse Histologie			Muzinöse Histologie		
	HR	95%-CI	p-value	HR	95%-CI	p-value
Alter [Dekaden]	1.15	(1.09, 1.22)	<.0001	1.18	(0.98, 1.43)	0.0773
ECOG 2 vs. 0-1	1.22	(1.05, 1.43)	0.0117	1.98	(1.01, 3.87)	0.0456
FIGO IIIC-IV vs. IIB-IIIB	1.50	(1.29, 1.75)	<.0001	1.10	(0.65, 1.88)	0.7131
Grading G2/3 vs. G1	1.67	(1.26, 2.21)	0.0004	1.95	(0.99, 3.84)	0.0523
Tumorrest 1-10 mm vs. 0 mm	2.16	(1.84, 2.54)	<.0001	2.40	(1.35, 4.29)	0.0031
Tumorrest >10 mm vs. 1-10 mm	1.16	(1.03, 1.31)	0.0141	1.01	(0.62, 1.65)	0.9559
Ascites ja vs. nein	1.36	(1.20, 1.55)	<.0001	1.43	(0.85, 2.40)	0.1801

- Faktor „muzinös“ dominiert die meisten anderen Prognosefaktoren
- Komplettresektion ist fast der einzige Prognosefaktor beim muzinösen OvCa
- Tumorreduktion auf <1cm ist begrenzt effektiv – und nur bei serösem OvCA

Dominiert bzw. maskiert der Tumorrest andere Prognosefaktoren?

PFS analysis	Kein makroskop. post-OP Tumorrest			Tumorrest 1-10 mm			Tumorrest > 10 mm		
	HR	95%-CI	p-value	HR	95%-CI	p-value	HR	95%-CI	p-value
Alter [10 J.]	1.17	(1.08, 1.27)	0.0002	1.02	(0.95, 1.09)	0.5969	1.06	(0.99, 1.13)	0.0912
ECOG 2 vs. 0-1	1.53	(1.11, 2.11)	0.0091	1.14	(0.91, 1.42)	0.2567	1.09	(0.91, 1.30)	0.3486
FIGO IIIC-IV vs. IIB-IIIB	1.52	(1.28, 1.81)	<.0001	1.47	(1.22, 1.77)	<.0001	1.41	(1.13, 1.75)	0.0022
Grading G2/3 vs. G1	2.13	(1.56, 2.91)	<.0001	1.26	(0.89, 1.79)	0.1910	1.38	(0.97, 1.96)	0.0693
Muzinös vs. serös	1.53	(1.05, 2.25)	0.0282	2.17	(1.52, 3.11)	<.0001	2.16	(1.62, 2.87)	<.0001
Ascites ja vs. nein	1.70	(1.39, 2.07)	<.0001	1.19	(1.00, 1.43)	0.0515	1.19	(1.02, 1.40)	0.0273

Signifikanter Verlust von Prognosefaktoren bei makroskop. Tu-Rest

Post-operativer Tumorrest maskiert Pat.-Charakteristika und Tumor-assoziierte Prognosefaktoren (außer muzinöser Histologie und FIGO)

Konsequenzen für Studiendesigns?

Fragestellung:

- Was ist „optimale“ Tumorresektion (und damit Ziel der OP) ?
- Welchen Einfluss hat die initiale Tumorlast (FIGO Stadium)?
 - Ist die Tumorresektion in jedem Stadium effektiv ?
 - Kann sie den negativen Einfluss des Stadiums egalisieren ?
- Welchen Einfluss hat die Tumorbiologie (Histo-Typ) ?
 - Ist die Tumorresektion bei jedem Histo-Typ effektiv?
- Gibt es eine Interaktion zwischen Tumorrest und anderen, tumorbiologischen Prognosefaktoren ?
- **Wie können wir das outcome verbessern bei den Patientinnen, die bisher mit einem Tumorrest > 1cm die OP beenden (und von der Primär-OP kaum profitieren) ?**
 - **Komplettresektionsrate steigern durch prä.OP Chemotherapie?**
 - wenn das geht, führt es zu besserem Überleben?
 - Komplettresektionsrate steigern durch bessere OP Technik?

Hypothesen

- Resistenz ist eine Funktion von Tumorumfang (Zellzahl) und Zeit
- Signifikante Tumorektomie reduziert die Tumorzellzahl, d.h. weniger Zellen können Resistenz entwickeln -> besser Prognose
- höhere Tumormasse und längere Dauer -> mehr Mutationsmöglichkeiten -> mehr Resistenz -> schlechtere Prognose
- Die Strategie der Neoadjuvanz (anstatt Primär-OP) impliziert:
 - höhere initiale Tumormasse (über Zeit) -> höheres Risiko für Resistenz -> schlechtere Prognose

aber auch:

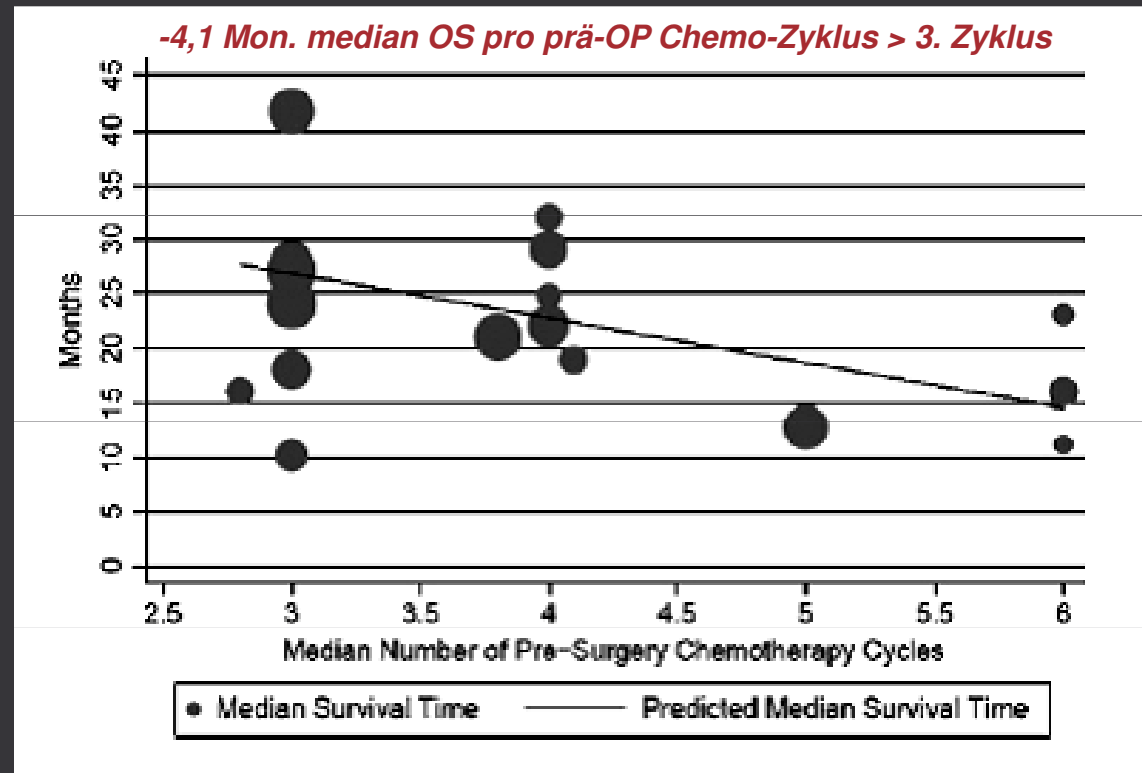
 - (evtl.) höhere Rate an Tumorreduktion -> bessere Prognose
- Kann eine höhere Resektionsrate die höhere Wahrscheinlichkeit für Resistenzbildung kompensieren ?
- Resultiert die Strategie in einem „Netto-Benefit“?

Hypothese würde gestützt, wenn die Ergebnisse umso schlechter sind, je länger die prä-OP Chemotherapie dauert (Tumorzellzahl X Zeit)

Hypothese würde gestützt, wenn die Ergebnisse umso schlechter sind, je länger die prä-OP Chemotherapie dauert (Tumorzellzahl X Zeit)

Meta-Analyse der Publikationen 1989-2005

- 22 Kohorten / 835 Pat. mit FIGO III/IV Ovarialkarzinom
- alle hatten eine prä-OP Platintherapie gefolgt von einer Intervall-OP
- Prognosefaktoren: Diagnosejahr, % FIGO IV, Tumorrest (% „optimal“, Chemo +/-Taxan und Anzahl der Chemo-Zyklen prä-OP > 3 → neg. Einfluss !

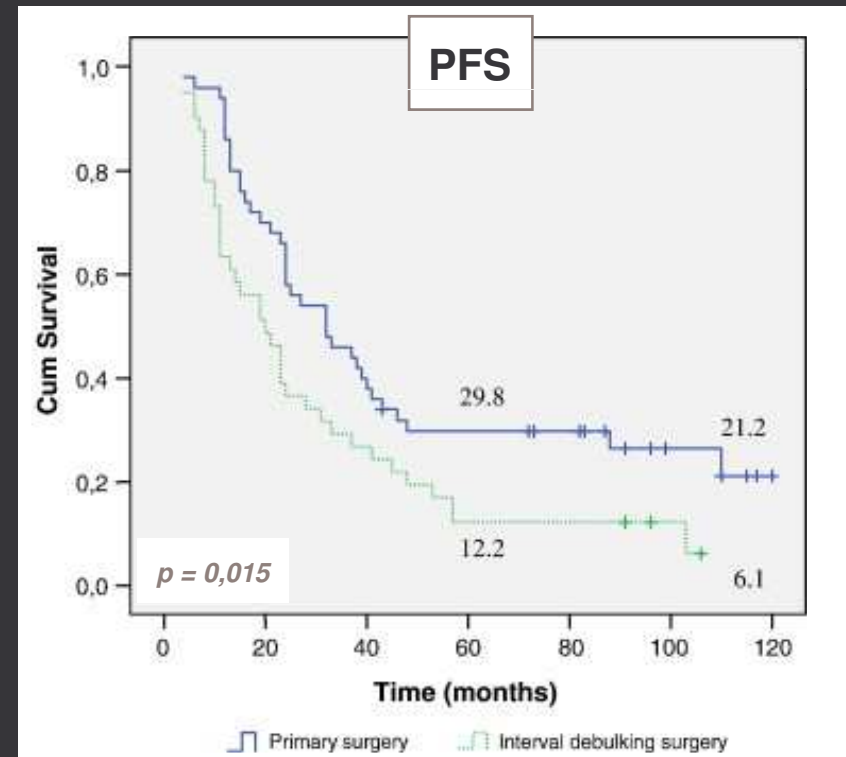
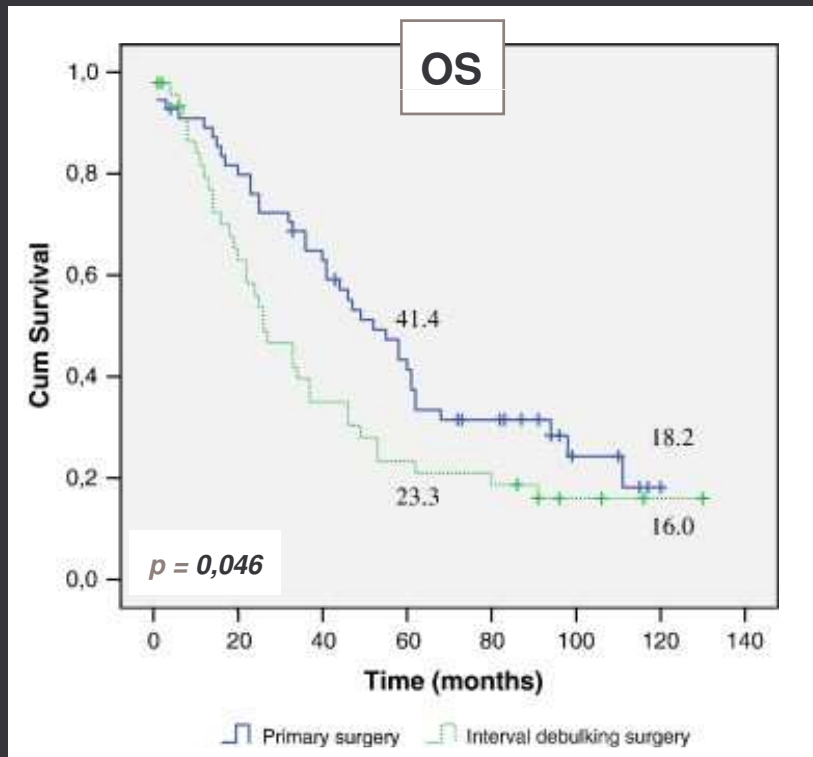


Bristow RE, Chi DS (2006). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol* 103: 1070-1076

Hypothese würde gestützt, wenn bei gleicher Komplettresektionsrate es Vorteile für die Primär-OP gäbe (d.h. keine höhere Resektionsrate trotz prä-OP Chemotherapie erreicht wird)

Hypothese würde gestützt, wenn bei gleicher Komplettresektionsrate es Vorteile für die Primär-OP gäbe (d.h. keine höhere Resektionsrate trotz prä-OP Chemotherapie erreicht wird)

- Scholz et al, Gynecol Oncol 2007, 106: 591-5; Neumarkt 1995-1999 FIGO IIIC-IV OvCa
- 55 Pat. mit Primär-OP und 46 Pat. mit Intervall-OP nach durchschnittlich 4 x Platintherapie
- 82% nach Primär-OP und 85% nach Intervall-OP hatten „no gross residuals“



Bei gleicher Rate von Komplettresektionen sind Ergebnisse nach Intervall-OP schlechter !

Hypothese würde gestützt, wenn die Ergebnisse besser wären nach prä-OP Chemo und Intervall-OP mit signifikant höheren Raten an Komplett- oder sog. optimaler Tumorsektion (= signifikanter Benefit bezügl. Tumorrest durch NACT)

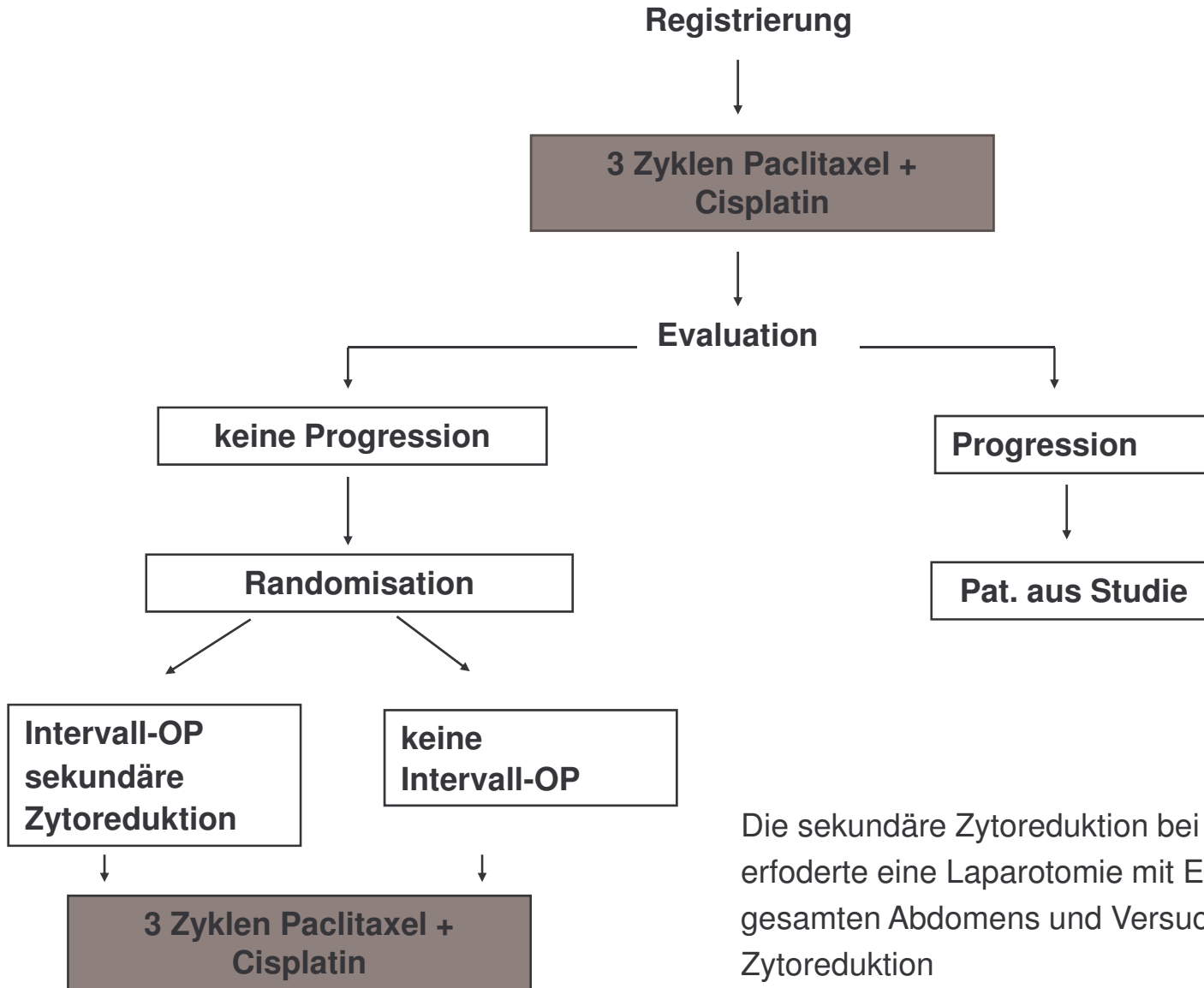
aber....

Was heißt „signifikant höhere Rate“ ?

Ist eine 20%, 30%, 40% ...höhere „optimale“ Resektionsrate ausreichend um den negativen Einfluss von Tumor x Zeit auszugleichen?

- **Datenbasis:**
 - **GOG 152**
 - **EORTC NACT Studie**

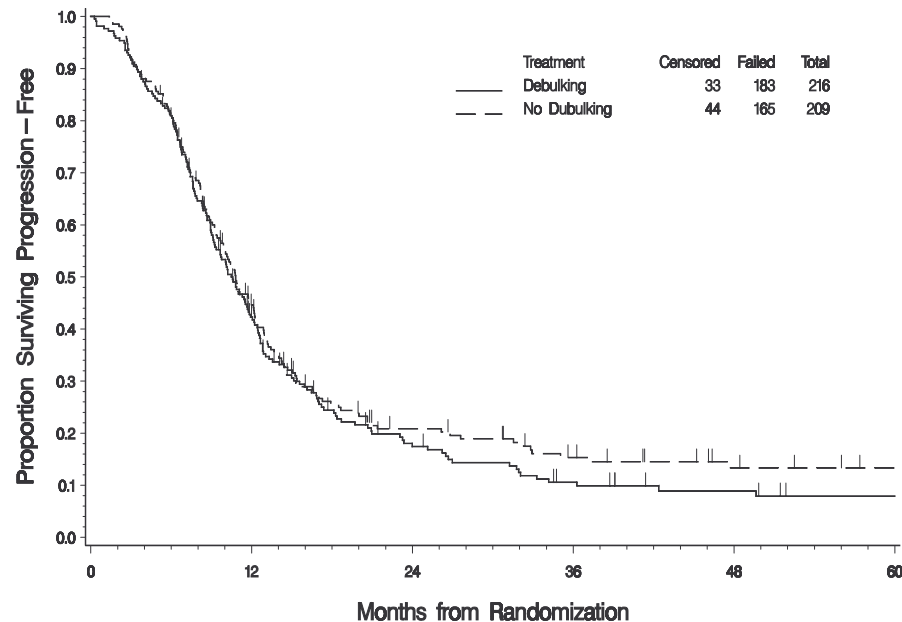
GOG Studie # 152:



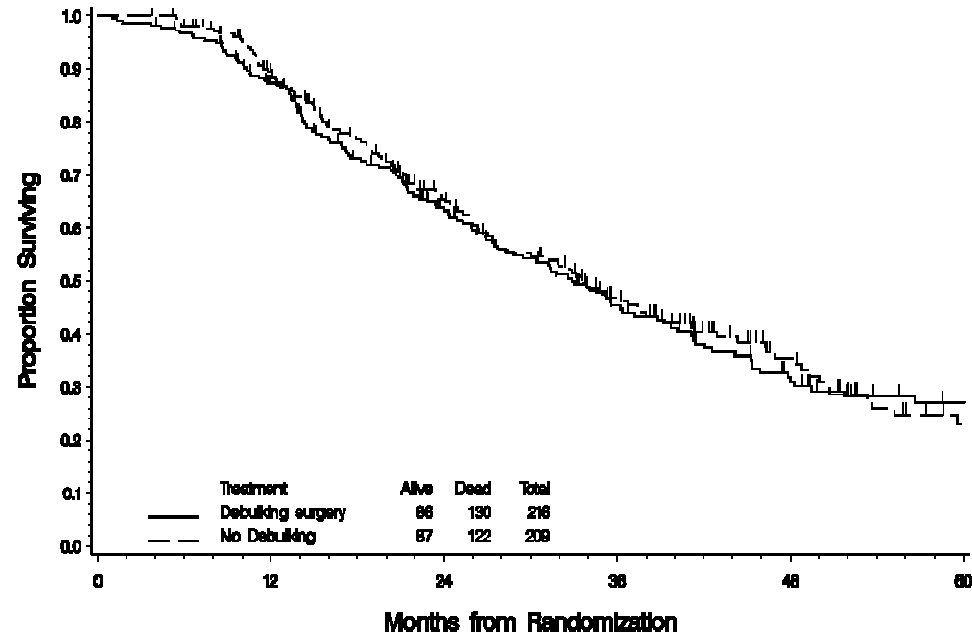
Die sekundäre Zytoreduktion bei der Intervall-OP erforderte eine Laparotomie mit Exploration des gesamten Abdomens und Versuch der maximalen Zytoreduktion

GOG # 152: Ergebnis leider negativ

Progression-Free Survival
By Treatment Group



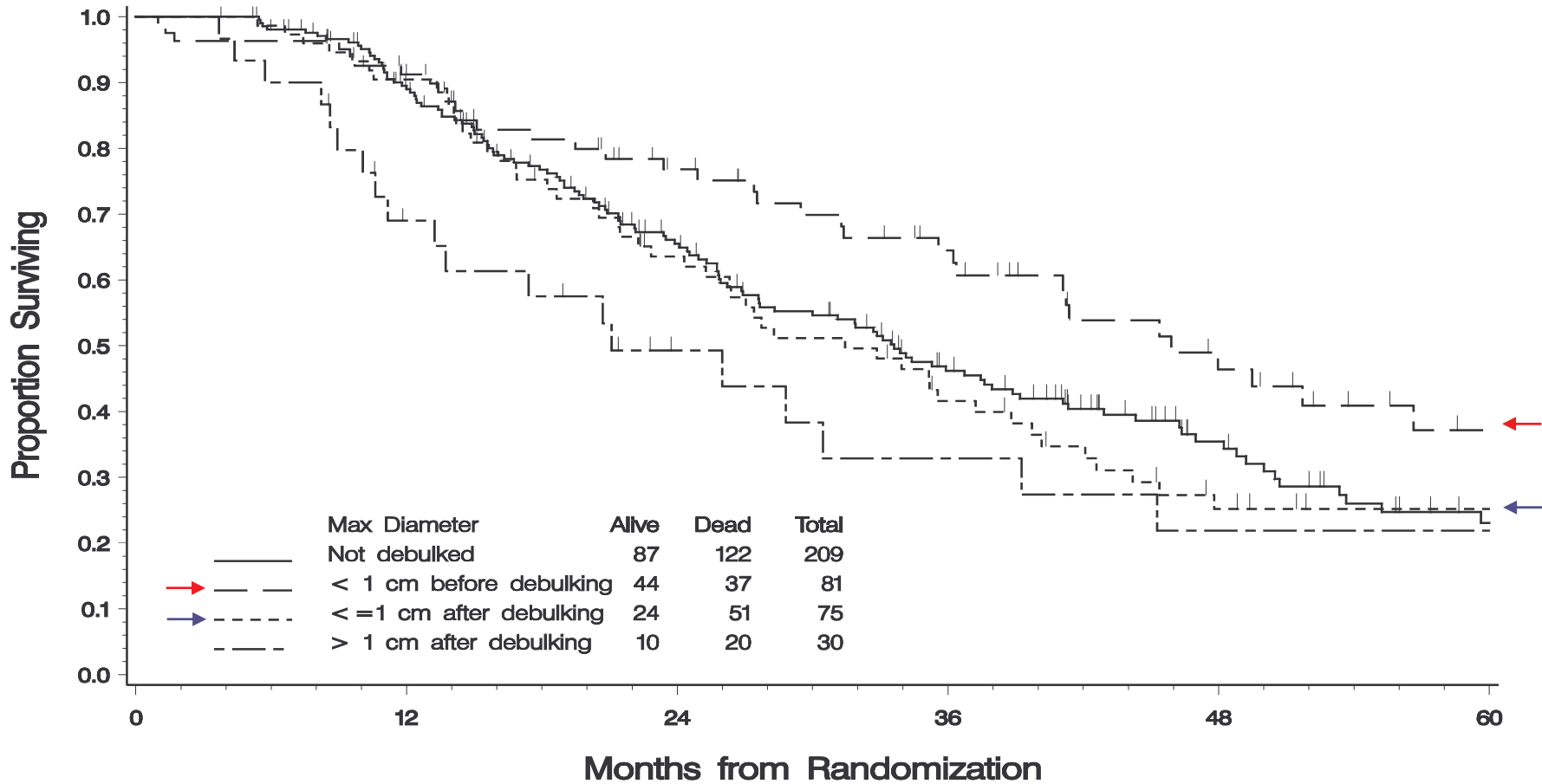
Survival
By Treatment Group



- ... obwohl die Rate sekundärer complete und sog. optimaler Zytoreduktion um 34,5% erhöht wurde

-> Sind 34.5% nicht genug um das höhere Risiko durch Tumorzzeit trotz prä-OP Chemotherapie zu kompensieren ?

Survival By Maximum Size of Disease at Debulking Surgery



Survival comparison:

< 1 cm Tumorrest vor Intervall-OP vs. \leq 1 cm durch Intervall-OP: $p=0.025$

EORTC/NCIC Studie: NACT + Intervall-OP vs. Primär- OP

I Vergote et al. IGCS Bangkok 2008

**FIGO IIIC/IV Ovarial-, Tuben-, Peritoneal-Karzinom
(40% FNA, 20% Biopsie, 35% LSK, 5% L'tomie)**

**718 Pat.
Randomisation**

**9% non eligible
329 Pat. -> Primär-OP**

**3% Pat.
Diagnosewechsel**

**19% Pat.
+ Intervall-OP**

**6 Zyklen Platin+
83% Pat. mit 6 Zyklen**

5% Pat. mit SLO

**5% ineligibile
339 Pat. -> NACT 3 x Platin+**

**10% Pat. ohne
Intervall-OP (PD etc..)**

**90% Pat.
Intervall OP**

**2% Pat.
Diagnosewechsel**

**3 Zyklen Platin+
86% Pat. mit 6 Zyklen**

4% Pat. mit SLO

EORTC/NCIC Studie: NACT + Intervall-OP vs. Primär-OP

I Vergote et al. IGCS Bangkok 2008

≤ 1cm Tumorrest (PP1)	Total	Primär-OP (n = 329)	NACT -> IDS (n = 306/339)	Differenz (%)
Belgien (n=133)	83%	72%	94%	22
Argentinien (n=48)	71%	68%	74%	6
Holland (n=104)	59%	40%	77%	37
Schweden (n=23)	59%	40%	75%	35
Norwegen (n=82)	55%	35%	73%	38
Italien (n=38)	52%	40%	64%	24
Spanien (n=62)	49%	44%	58%	14
UK (n=101)	47%	37%	63%	26
Kanada (n=84)	44%	29%	59%	30
kein Tumorrest		21%	53%	32%
≤ 1 cm post-OP Tumorrest		46%	82%	36%

EORTC/NCIC Studie: NACT + Intervall-OP vs. Primär-OP

I Vergote et al. IGCS Bangkok 2008

Overall survival

**AGO OVAR 3+5+7
nur FIGO IIIC-IV:**

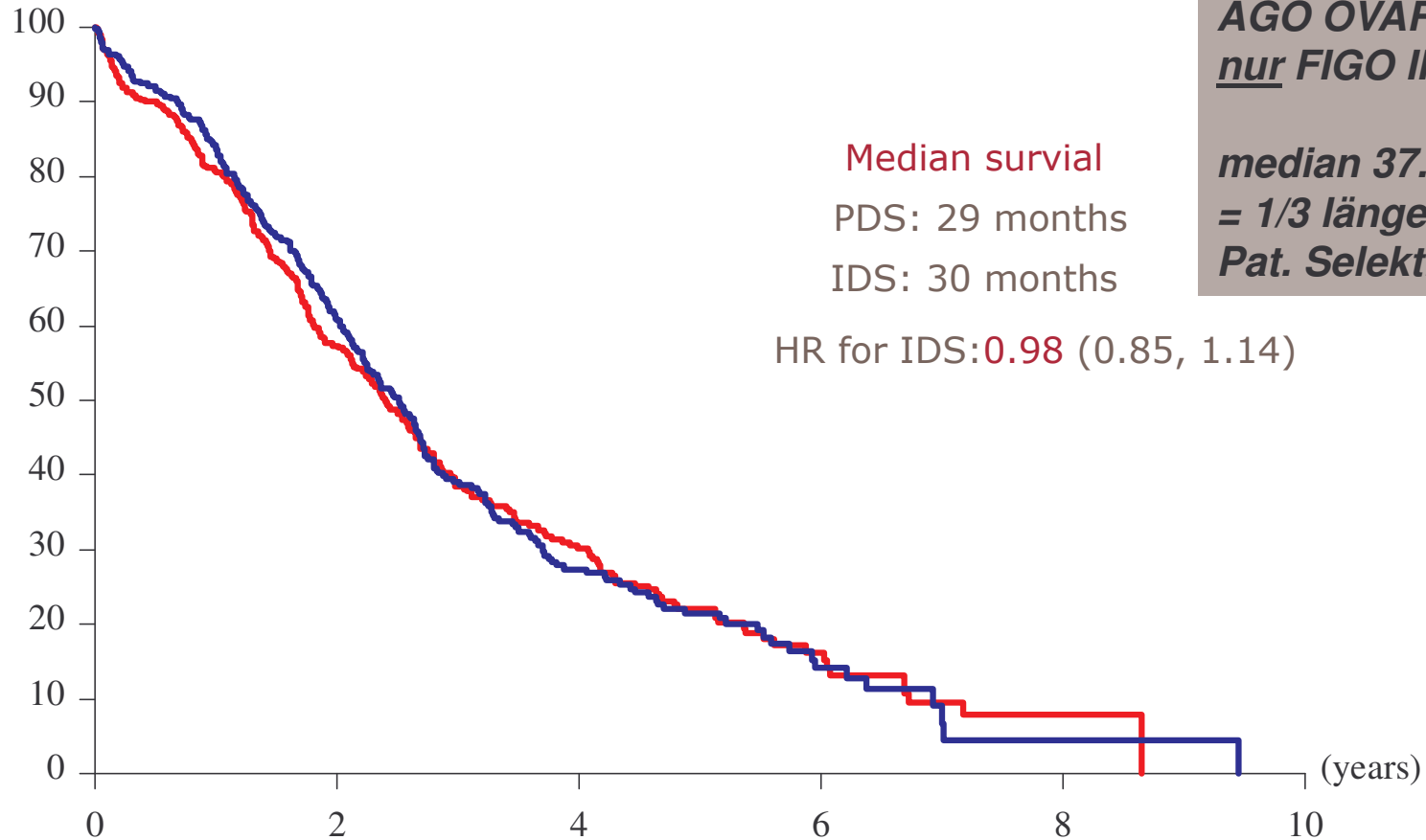
**median 37.1 Monate
= 1/3 länger
Pat. Selektion !?**

Median survival

PDS: 29 months

IDS: 30 months

HR for IDS: **0.98** (0.85, 1.14)



O	N	Number of patients at risk :				Treatment
259	361	183	68	16	2	— Upfront debulking
251	357	191	56	11	1	— Neoadjuvant chemotherapy

Fragestellung:

- Was ist „optimale“ Tumorresektion (und damit Ziel der OP) ?
- Welchen Einfluss hat die initiale Tumorlast (FIGO Stadium)?
 - Ist die Tumorresektion in jedem Stadium effektiv ?
 - Kann sie den negativen Einfluss des Stadiums egalisieren ?
- Welchen Einfluss hat die Tumorbilologie (Histo-Typ) ?
 - Ist die Tumorresektion bei jedem Histo-Typ effektiv?
- Gibt es eine Interaktion zwischen Tumorrest und anderen, tumorbiologischen Prognosefaktoren ?
- **Wie können wir das outcome verbessern bei den Patientinnen, die bisher mit einem Tumorrest > 1cm die OP beenden (und dann von der Primär-OP kaum profitieren) ?**
 - **Komplettresektionsrate steigern durch prä.OP Chemotherapie?**
 - wenn das geht, führt es zu besserem Überleben?
 - **Komplettresektionsrate steigern durch bessere OP Technik?**

Maßnahmen zur Verbesserung des operativen outcomes:

- Verbesserung von operativer Weiterbildung
- neue Techniken
- bessere Infrastruktur → *Zentrenbildung* ?

