

AGO-OP 8 / SHAPE (NCIC CTG CX.5)**Kurzprotokoll**

TITEL	Eine randomisierte Phase III Studie zum Vergleich der radikalen Hysterektomie und pelvinen Lymphonodektomie vs. der einfachen Hysterektomie und pelvinen Lymphonodektomie bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom – Eine GCIG Studie.
SPONSOR	NCIC CLINICAL TRIALS GROUP (NCIC CTG), Canada Lokaler Sponsor für Deutschland: AGO Research GmbH
STUDIENLEITER FÜR DEUTSCHLAND	Prof. Dr. med. Sven Mahner, München (Deutschland)
RATIONALE	<p>Derzeit gibt es keine Studien, welche die Effektivität und die Morbidität der einfachen Hysterektomie mit der radikalen Hysterektomie vergleichen.</p> <p>Die Entfernung der Parametrien im Rahmen der radikalen Hysterektomie zielt auf einen sicheren und großen Abstand um das Zervixkarzinom herum und/oder die Entfernung möglicher Ausbreitungen auf Lymphknoten im Parametrium. Da diese Regionen bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom allerdings primär nicht betroffen sind, kann mit einer einfachen Hysterektomie ein bedeutender Nutzen verbunden sein.</p> <p>Es gibt nur eine publizierte prospektive Studie, die eine weniger radikale Operation bei frühem Zervixkarzinom evaluiert (Pluta 2009). Pluta berichtet über die Resultate von 60 Patientinnen mit Läsionen von < 2 cm und einer Stromainvasion von < 50 %, bei denen nach der Markierung der Sentinel-Lymphknoten eine komplette pelvine Lymphonodektomie und eine einfache vaginale Hysterektomie durchgeführt wurde. Alle Patientinnen unterzogen sich einer präoperativen Magnetresonanztomographie (MRT), um die Ausbreitung zu bestimmen; die Sensitivität dieser Methode wird mit 89% angegeben (Postema 2000). Von diesen Patientinnen hat man bei 5 Patientinnen Lymphknotenmetastasen und bei 3 Lymphangiosis carcinomatosa (LVSI) festgestellt. Bei einem medianen Follow-Up von 47 Monaten hat man keine Rezidive beobachtet, weder bei den 55 Patientinnen mit negativem noch bei den 5 Patientinnen mit positivem Nodalstatus.</p> <p>Diese Ergebnisse bilden die Basis und Rationale für die SHAPE Studie. Aufgrund der beschriebenen Daten scheint die routinemäßige Parametriumresektion bei Patientinnen mit frühem Zervixkarzinom möglicherweise unnötig zu sein – insbesondere in Anbetracht der sehr geringen Rate an Infiltrationen ins Parametrium in retrospektiven Reviews und der hohen Morbidität dieser Prozedur.</p> <p>Es gibt jedoch keine randomisierten Studien, die die Sicherheit der einfachen Hysterektomie bei Patientinnen mit frühem Stadium IB1 zeigen. Diese Studie bietet die einmalige Möglichkeit, die Rate von Lymphknotenmetastasen, Infiltration ins Parametrium und das Outcome der beiden Prozeduren zu vergleichen und mit den Ergebnissen die klinische Praxis zu ändern.</p>

STUDIENDESIGN	multizentrische, internationale, prospektive, offene, randomisierte Phase III GCIG (Gynecologic Cancer InterGroup) Studie
RANDOMISIERUNG	<p>Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsarmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm 1: Radikale Hysterektomie & pelvine Lymphonodektomie • Arm 2: Einfache Hysterektomie & pelvine Lymphonodektomie <p>Stratifizierungsfaktoren</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studiengruppe • Sentinel-Node-Mapping vorgesehen (ja vs. nein) • Stadium (IA2 vs. IB1) • Histologie (plattenepithelial vs. Adenokarzinom/ Adenosquamös) • Grad (1-2 vs. 3 vs. nicht beurteilbar)
PATIENTENANZAHL & DAUER DER STUDIE	<p>700 Patientinnen (350 pro Arm)</p> <p>Rekrutierungszeitraum: 3,5 Jahre</p> <p>Follow-Up: bis zum Tod oder Studienende</p>
ZIELPOPULATION	Volljährige Patientinnen mit unbehandeltem, histologisch bestätigtem, frühen invasiven Zervixkarzinom
STUDIEN-ENDPUNKTE	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pelvines rezidivfreies Überleben <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Behandlungsarme in Bezug auf <ul style="list-style-type: none"> • Extrapelvines rezidivfreies Überleben • Rezidivfreies Überleben • Gesamtüberleben (OS) • Behandlungsbezogene Komplikationen • Patient-reported-Outcome einschließlich Lebensqualität und Messung der sexuellen Gesundheit • Kosteneffektivität und Kosten-Nutzen Analyse • Überprüfung der Rate von: <ul style="list-style-type: none"> • Entdeckung von Sentinel-Lymphknoten • Infiltration ins Parametrium • Befall des Resektionsrandes • Befall pelviner Lymphknoten
EINSCHLUSS-KRITERIEN	<ol style="list-style-type: none"> 1. Histologisch gesicherte Diagnose eines Adenokarzinom, squamösen oder adenosquamösen Zervixkarzinom. Diagnose mit „Loop Electrosurgical Excision Procedure“ (LEEP), Konisation oder zervikaler Biopsie 2. Klassifizierung als frühes Zervixkarzinom: <ul style="list-style-type: none"> • FIGO Stadium IA2, definiert als ausschließlich mikroskopisch erkennbare Läsionen; <ul style="list-style-type: none"> ○ bei Patientinnen mit durchgeführter LEEP oder Konisation: <ul style="list-style-type: none"> ▪ histologisch nachgewiesene Tiefe der Stromainvasion von > 3 und ≤ 5 mm basierend auf der Messung der bei LEEP oder

- Konisation entnommenen Probe durch lokalen Referenzpathologen;
- histologisch nachgewiesene horizontale Ausdehnung ≤ 7 mm basierend auf der Messung der bei LEEP oder Konisation entnommenen Probe durch lokalen Referenzpathologen; und
- negative Ränder (positive Ränder: Zuteilung zu FIGO IB1,, siehe unten)
- bei Patientinnen mit alleiniger Zervixbiopsie:
 - radiologischer Nachweis einer Stromainvasion von weniger als 50 % im MRT des Beckens
- FIGO Stadium IB1, modifiziert und wie folgt definiert:
 - Stromainvasion und horizontale Ausdehnung analog Kriterien für FIGO IA2 (siehe oben), aber mit positiven Rändern
 - klinisch sichtbare Läsion ≤ 20 mm
 - mikroskopisch erkennbare Läsion
 - bei Patientinnen mit durchgeführter LEEP oder Konisation: histologisch nachgewiesene Tiefe der Stromainvasion von 5.1 – 10 mm und/oder horizontale Ausdehnung von 7.1 – 20 mm basierend auf der Messung der bei LEEP oder Konisation entnommenen Probe
 - bei Patientinnen mit alleiniger Zervixbiopsie:
 - radiologischer Nachweis einer Stromainvasion von weniger als 50 % im MRT des Beckens
 - horizontale Ausdehnung ≤ 20 mm gemäß klinischer oder radiologischer Untersuchung

Ergänzend zu den o.g. Kriterien zur maximalen Stromainvasion von ≤ 10 mm, darf die Läsion mit jedem Messverfahren (MRT, klinische oder histologischer Untersuchung) nicht größer als 20 mm sein. Damit dieses Kriterium eingehalten wird, muss der Arzt möglicherweise die Messwerte von Biopsie und anderen Methoden, welche die Läsion in derselben Ebene evaluieren, addieren. Bei Rückfragen hierzu ist die NCIC CTG vor Randomisation zu kontaktieren.

Patientinnen sind geeignet ungeachtet des Befalls der Lymph-/ oder Blutgefäße.

3. Körperliche Untersuchung, rektovaginale Untersuchung und Visualisierung der Zervix mittels Spekulum oder Kolposkopie erfolgten nach der Initialdiagnose (durch LEEP, Konisation oder Biopsie) und vor Randomisation. Mit diesen Untersuchungen müssen die Stagingkriterien gemäß Punkt 2 erfüllt sein.
4. Röntgen-Thorax oder CT Thorax UND MRT Becken* nach Initialdiagnose (durch LEEP, Konisation oder Biopsie) und vor Randomisation; Stagingkriterien gemäß Punkt 2 müssen

erfüllt sein.

Bei Patientinnen mit FIGO IA2 und LEEP oder Konisation ist das MRT Becken optional.

→ *technische Anforderungen an CT/MRT siehe Protokoll Punkt 5.1.5*

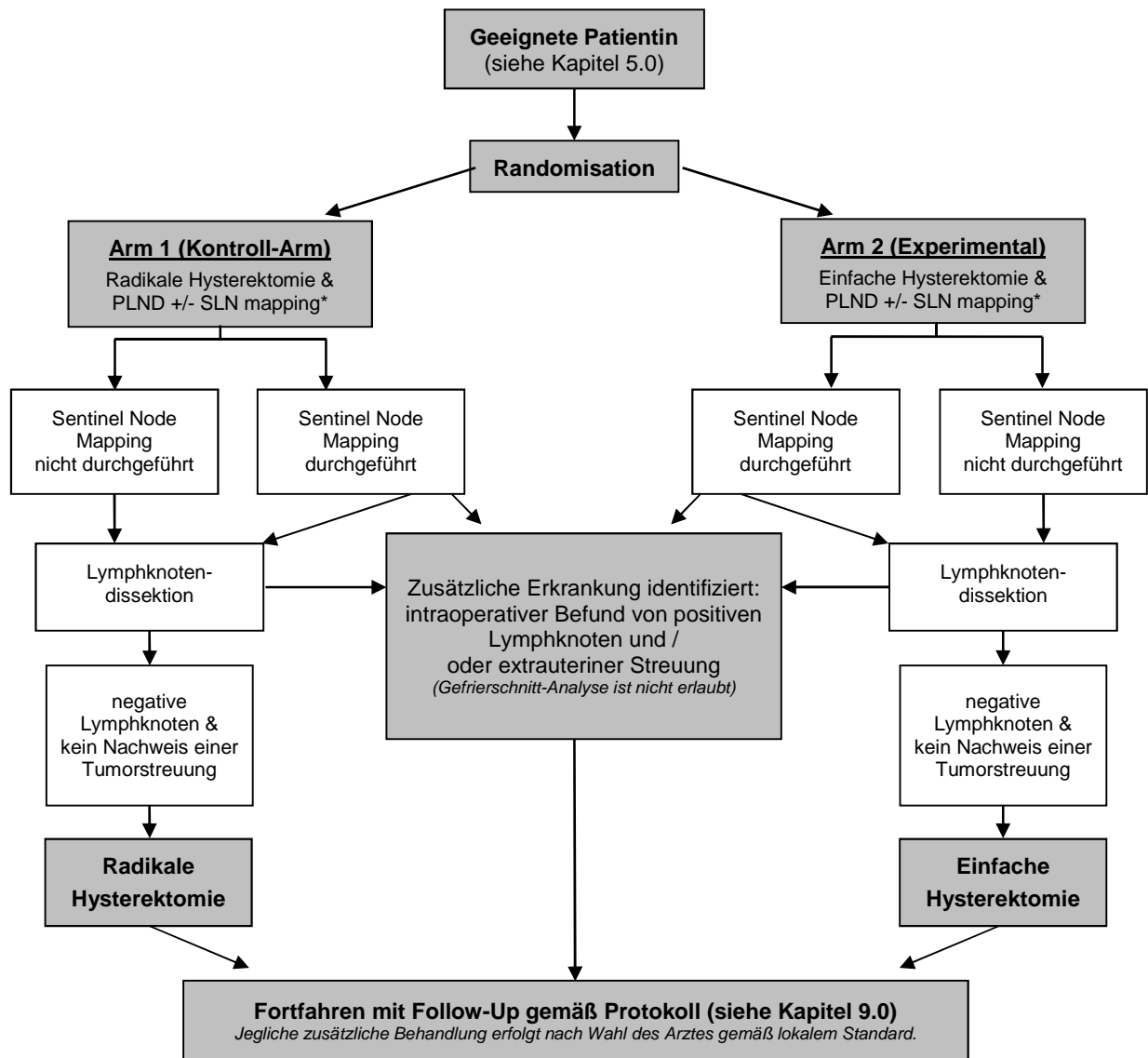
5. Unter Berücksichtigung der medizinischen Vorgeschichte, körperlichen Untersuchung und Laborwerten muss die Patientin gemäß Einschätzung des behandelnden Arztes für eine Operation geeignet sein.
6. Fertilitätserhaltung durch Patientin nicht gewünscht.
7. Zustimmung zum Ausfüllen von Lebensqualitätsfragebögen. Die Baseline-Bewertung muss innerhalb von 6 Wochen vor Randomisation erfolgt sein.
Unvermögen zum Ausfüllen der Lebensqualitätsbögen (z. B. Verlust des Sehvermögens, oder andere äquivalente Gründe) ist kein Ausschlussgrund. Falls die Patientin allerdings in der Lage ist, die Bögen auszufüllen, dies aber nicht möchte, ist sie nicht für die Studie geeignet.
8. Jede Patientin muss die Einwilligungserklärung vor Teilnahme an der Studie unterschreiben.
9. Patientinnen müssen für Behandlung und Follow-Up erreichbar sein. Das Zentrum muss sicherstellen, dass alle randomisierten Patientinnen für die vollständige Dokumentation der Behandlung, der Nebenwirkungen und des Follow-Ups verfügbar sind.
10. Die Operation muss innerhalb von 20 Wochen nach Initialdiagnose erfolgen. Dieser Zeitraum schließt die benötigte Zeit für Diagnose, Überweisung, Staging, Randomisation und Terminierung der Operation mit ein.

11. Alter \geq 18 Jahre

AUSSCHLUSS- KRITERIEN

1. Patientinnen mit FIGO IA1
 2. Andere maligne Tumore mit Ausnahme von adäquat behandeltem Hautkrebs (außer malignes Melanom), kurativ behandeltes Carcinoma in situ der Zervix, oder andere solide Tumore, Hodgkin's Lymphom oder Non-Hodgkin-Lymphom kurativ behandelt mit NED seit mehr als 5 Jahren.
 3. Nachgewiesene Lymphknotenmetastasen in der präoperativen Bildgebung oder Histologie
 4. Neoadjuvante Chemotherapie erfolgt oder geplant
 5. Schwangerschaft
-

ABLAUFSHEMA



* Unabhängig von der Behandlungszuweisung beinhaltet die Operation die Entfernung der pelvinen Lymphknoten mit optionalen SLN-Mapping. Bei Durchführung des SLN-Mappings ist die Form optional; jedoch wird der laparoskopische Zugang bevorzugt.