

Deutsche Synopse

Titel der Studie	Internationale Validierungsstudie zur Wächterlymphknoten-Biopsie bei frühem Zervix-karzinom
Akronym	SENTICOL III
Registrierung	ClinicalTrials.gov Kennung : NCT03386734
Studienleiter	Univ.-Prof. Dr. med. Peter Hillemanns Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover Tel.: + 49 (0) 511/532-6144 oder -6147 Fax: + 49 (0) 511/532-6145 E-Mail: hillemanns.peter@mh-hannover.de
Co-Studienleiter	PD Dr. med. Rüdiger Klapdor Medizinische Hochschule Hannover Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover Tel.: +49 (0) 511/532-6144 E-Mail: klapdor.ruediger@mh-hannover.de
Indikation	Gebärmutterhalskrebs Ia1 mit lymphatischer Embolie bis IIa1
Behandlung	Arm A (experimenteller Arm): Nur Sentinel-Lymphknoten (SLN) werden entfernt. Eine vollständige pelvine Lymphadenektomie (PLN) wird nicht durchgeführt. Es wird eine radikale Hysterektomie oder Trachelektomie durchgeführt. Arm B (Referenzarm): SLN + PLN-Dissektion. Es wird eine vollständige Lymphadenektomie durchgeführt. Es wird eine radikale Hysterektomie oder Trachelektomie durchgeführt.
Studiendesign	Internationale, prospektive, multi-zentrische, randomisierte, einfach verblindete, Phase-III-Studie
Anzahl der Patienten	950 Patientinnen davon 200 in Deutschland
Primäres Studienziel	Das Primärziel ist bei pN0-Patienten "co-primär" und soll sowohl das krankheitsfreie Überleben (Disease Free Survival, DFS) als auch die gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HR-QoL) der beiden Operationstechniken vergleichen. Die Hypothese ist, dass die alleinige SLN-Biopsie ein ähnliches Überleben und eine bessere Lebensqualität bietet als die SLN+PLN-Biopsie.
Sekundäres Studienziel	<ul style="list-style-type: none"> • Ergebnisse der pN1-Patientinnen in Abhängigkeit von der Größe der Metastasen und der Behandlung (isolierte Tumorzellen und Mikrometastasen), • Bewertung des Mappings mit Indocyaningrün (ICG), • chirurgische Morbidität und Mortalität, • andere Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QLQ-C30+QLQ-CX24) und longitudinale Analyse aller erfassten Dimensionen,

	<ul style="list-style-type: none"> • positiver und negativer prädiktiver Wert der SLN-Biopsie, • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS), • Rezidivfreies Überleben (Recurrence Free Survival, RFS) • Lymphatische Komplikationen und Komplikationen der unteren Gliedmaßen, • Qualitätskontrolle der chirurgischen Radikalität.
Translationale Forschung	Die teilnehmenden deutschen Zentren können an dem optionalen deutschen Translationsforschungsprogramm teilnehmen und Tumor- und Blutproben entnehmen. Die translationale Forschung wird in einem zweiten Schritt durchgeführt. Ziel ist die Suche nach biologischen Prädiktoren für einen Rückfall bei Gebärmutterhalskrebs im Frühstadium mit niedrigem Risiko.
Studienpopulation	Teilnahmeberechtigt sind Patientinnen mit Gebärmutterhalskrebs im Frühstadium (Ia1 mit Lymphgefäßembolien, Ia2, Ib1, Ib2 und IIa1).
Patientenkollektiv	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patientin muss ≥ 18 Jahre alt sein 2. mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom des Gebärmutterhalses (nachgewiesen durch Biopsie oder Kegebibiopsie) 3. Stadium Ia1 mit lymphatischer Embolie, Ia2, Ib1, IIa1, Ib2 (klinisches Stadium) der FIGO-Klassifikation 2018 4. Maximaler Durchmesser ≤ 40 mm bei klinischer Untersuchung und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) 5. Kein verdächtiger Knoten im Becken-MRT mit einer Exploration bis zur linken Nierenvene (nach RECIST 1.1) 6. ECOG-Leistungsstatus 0-2 7. Unterschriebene Einverständniserklärung und die Fähigkeit zur Einhaltung der Nachsorge <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangerschaft 2. frühere Krebserkrankungen des Beckens oder Unterleibs 3. frühere Chemo- und/oder Strahlentherapie bei Gebärmutterhalskrebs (frühere Brachytherapie wird akzeptiert) 4. Nachgewiesene Allergie gegen blauen Farbstoff, Isotop oder Indocyaningrün (ICG) 5. Andere Malignität innerhalb der letzten 5 Jahre mit Ausnahme von behandeltem Krebs, der krankheits- und behandlungsfrei ist 6. Patienten mit synchronem Krebs

Studienablauf	<p>Patienten, die die Einwilligung zur Teilnahme an der klinischen Studie unterschreiben haben, werden unter Vollnarkose mit einem laparoskopischen oder robotergestützten Zugang (Laparotomie als Option) operiert. Folgende Schritte werden in dieser Phase durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Untersuchung des Beckens zur Verifizierung des klinischen Stadiums, • Intrazervikale Injektion des Markers, • Biopsie der Sentinel-Lymphknoten (SLN), • pathologische Untersuchung (Schnellschnitt) der SLN. <p>Patientinnen mit einem beidseitigen Befund, der den "Sicherheitsalgorithmus" erfüllt, ohne dass ein makroskopisch verdächtiger Knoten vorliegt, und mit negativem Schnellschnitt im SLN, werden im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme randomisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arm A (experimenteller Arm): SLN-Dissektion. Es werden nur die Sentinel-Lymphknoten entfernt, eine vollständige Lymphadenektomie wird <u>nicht</u> durchgeführt. Es wird eine radikale Hysterektomie oder Trachelektomie durchgeführt. • Arm B (Referenzarm): SLN + PLN-Dissektion. Es wird eine vollständige Lymphadenektomie durchgeführt. Es wird eine radikale Hysterektomie oder Trachelektomie durchgeführt.
Statistische Erwägungen	<p>Co-Primärdesign (M Hussain; N Engl J Med 2013;1314-25). Gatekeeping-Verfahren zur Kontrolle von Alpha-Typ-1-Fehlern (1. DFS und dann HR-QoL, wenn H0 für Nicht-Unterlegenheit verworfen wurde).</p> <p>1. Krankheitsfreie Überleben (DFS)</p> <p>Als Hypothese wird ein krankheitsfreies 3-Jahres-Überleben von 90 % angenommen. Unser Ziel ist es, eine Nicht-Unterlegenheit der SLN-Biopsie gegenüber der SLN-Biopsie + PLN mit einer Nicht-Unterlegenheitsmarge von 5 % nachzuweisen (85 vs. 90 %, HR = 1,543). Bei einem einseitigen Alpha-Fehler von 5 %, einer Aussagekraft von 80 % und einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren müssten 826 Patienten in 5 Jahren randomisiert werden, um die erforderlichen 133 Ereignisse zu beobachten. Eine Zwischenanalyse wird geplant, wenn mindestens 67 Ereignisse beobachtet werden, um H0 unter Verwendung der O'Brien Fleming- und Alpha-Ausgabefunktion zurückzuweisen.</p> <p>2. Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HR-QoL)</p> <p>Wir streben 3 HR-QoL-Dimensionen des EORTC QLQ-C30 und QLQ-CX24 an: globale Gesundheit, Schmerzen und körperliche Funktionsfähigkeit. Um nach drei Jahren eine Überlegenheit in mindestens einer der drei angestrebten Dimensionen ohne signifikante Verschlechterung in</p>

	<p>mindestens einer mit einem minimalen klinisch bedeutsamen Unterschied im Mittelwert von mindestens 5 Punkten (SD: 20) und einem bilateralen Alpha-Typ-1-Fehler von 0,016 (Bonferroni-Anpassung) nachzuweisen, wären 815 Patienten mit verfügbaren HR-QoL-Scores nach drei Jahren erforderlich, um eine statistische Aussagekraft von 85 % zu erreichen.</p> <p>Zusammenfassend ist festzuhalten, dass unter Berücksichtigung von 10 % Ausfällen und bis zu 15 % Patienten, für die nach 3 Jahren keine HR-QoL-Werte vorliegen, insgesamt 950 Patienten benötigt werden.</p> <p>STRATIFIZIERUNG</p> <p>Patienten mit negativen SLN werden prospektiv im Verhältnis 1:1 unter Anwendung der Minimierung mit einer Zufallskomponente von 20 % und stratifiziert nach Zentrum und Stadium der Erkrankung dem experimentellen Arm (nur SLN-Dissektion) oder dem Referenzarm (SLN + PLN-Dissektion) zugeteilt.</p> <p>STUDIENPOPULATIONEN FÜR DIE ANALYSE</p> <p>Als ITT-Population werden alle randomisierten Patienten betrachtet, unabhängig von der Einhaltung der Zulassungskriterien und der erhaltenen Behandlung. Für die primäre, konfirmatorische Analyse werden alle randomisierten Patientinnen (nach dem Intention-to-treat-Prinzip) innerhalb der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, nicht hinsichtlich ihrer tatsächlichen weiteren Behandlung.</p> <p>Die PP-Population (Per Protocol Analysis Set) - eine Untergruppe der ITT-Population - schließt diejenigen Patienten von der Wirksamkeitsanalyse aus, die schwerwiegende Protokollverletzungen aufweisen. Schwerwiegende und geringfügige Protokollverstöße werden von einem Gremium bestimmt, das sich aus dem koordinierenden Prüfarzt, den Studienkoordinatoren, dem Datenmanager und dem Statistiker der Studie zusammensetzt. Die Analyse der Nicht-Unterlegenheit für das DFS wird für die Population pro Protokoll wiederholt.</p> <p>Und für die HR-QoL-Analyse wird eine mITT-Analyse geplant, in die alle ITT-Patienten einbezogen werden, für die mindestens der HR-QoL-Basiswert vorliegt.</p> <p>INTERIMSANALYSEN - ABBRUCHREGELN</p> <p>Eine Zwischenanalyse ist geplant, wenn mindestens 67 Ereignisse für die DFS beobachtet werden, um H0 unter Verwendung der O'Brien Fleming- und Alpha-Ausgabefunktion zurückzuweisen.</p>
--	---

Zeitplan	Vorbereitungsphase: 6 Monate Rekrutierungsdauer: 24 Monate Nachuntersuchung: 60 Monate Auswertungszeitraum: 3 Monate Gesamtstudiendauer: 8 Jahre Geplanter Studienbeginn: Q2 2022 Geplantes Studienende: Q2 2029
Studienzentren	21 Zentren in Deutschland: Medizinische Hochschule Hannover; Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin; Universitätsklinikum Tübingen, Universitätsfrauenklinik; LMU München-Großhadern; amO Wolfsburg; Vivantes Humboldt-Klinikum, Klinik für Gynäkologie und Geburtsmedizin; Kliniken Essen Mitte; Klinikum Südstadt Rostock; Universitätsklinik Ulm; Universitätsfrauenklinik Kiel Universitätsklinikum Köln; Universitätsklinikum Düsseldorf; Universitätsklinikum Jena; Florence-Nightingale-Krankenhaus, Düsseldorf; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Gynäkologie; Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; Klinikum Mannheim GmbH; Universitäts-Frauenklinik; Sana Klinikum Offenbach; Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; Städtisches Klinikum Karlsruhe; Universitätsklinikum Münster; Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe;