

AGO-Zervix-1



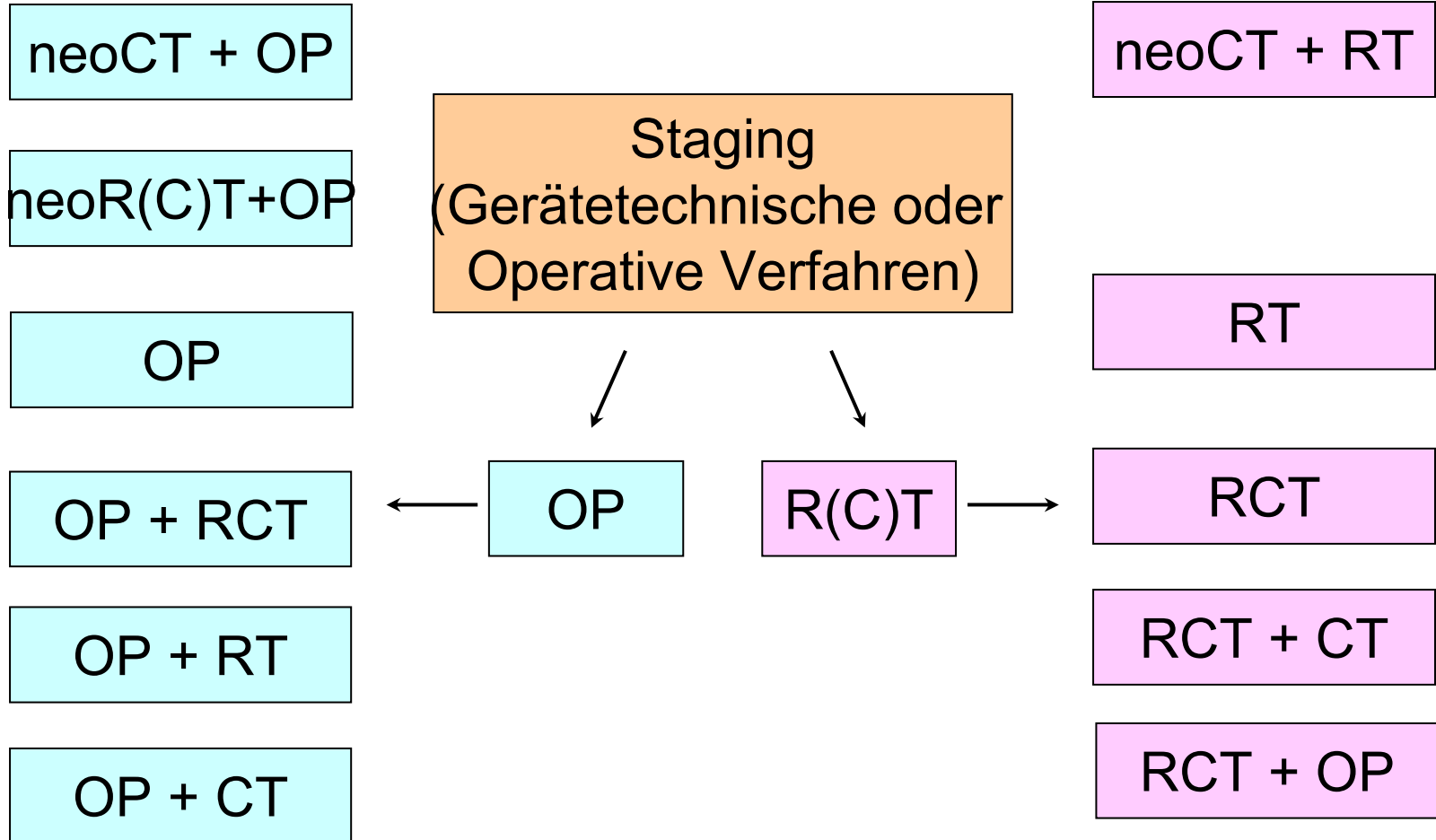
Prospektiv randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich der Effektivität zwischen einer Therapie mit Paclitaxel und Topotecan und einer Therapie mit Topotecan und Cisplatin beim rezidivierten oder persistierenden Zervixkarzinom



an der Frauenklinik
des Universitätsklinikums Erlangen
Universitätsstr. 21-23
91054 Erlangen
Studienzentrale AGO-Zervix 1-Studie
Tel: 09131-8533508
Tel: 09131-8536167
FAX: 09131-8533938
studienzentrale@gyn.imed.uni-erlangen.de
www.ifg-erlangen.de

Therapiearten beim Zervixkarzinom

Beckmann et al. Dtsch Ärztebl 2005; 102: A 979-986



Zervixkarzinom: Rezidive

¹Kreienberg R, et al.; ²Burghardt E, et al. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:988–996; ³Hillemanns et al. 2004; ⁴Roth et al.; ⁵Wang et al; ⁶Grisby et al. 2005

Rezidivrate gesamt¹	10–42% ca. 700-2800 pro Jahr in Deutschland	
Rezidivrate FIGO IB–IIA ² FIGO IIB–IVA	10–20% 50–70%	
Rezidivrate nach primärer Radiotherapie³	Lokalrezidiv	Fernmetastasen
IB	10%	16%
IIA	17%	31%
IIB	23%	26%
III	42%	39%
IVA	74%	75%
1-Jahres-Überlebensrate⁴	< 15%	
3-Jahres-Überlebensrate⁵	< 10%	
Mittleres Überleben, metastasierte Erkrankung⁶	3–6 Monate	

GOG Studien: Erstmaliger Überlebensvorteil eine Kombination mit Cisplatin / Topotecan !

¹Omura G, et al. J Clin Oncol 1997; 15:165–171; ²Bloss J, et al. J Clin Oncol 2002; 20:1832–1837; ³Moore D, et al. J Clin Oncol 2004; 22:3113–3119; ⁴Long H, et al. J Clin Oncol 2005; 23:4626–4633;

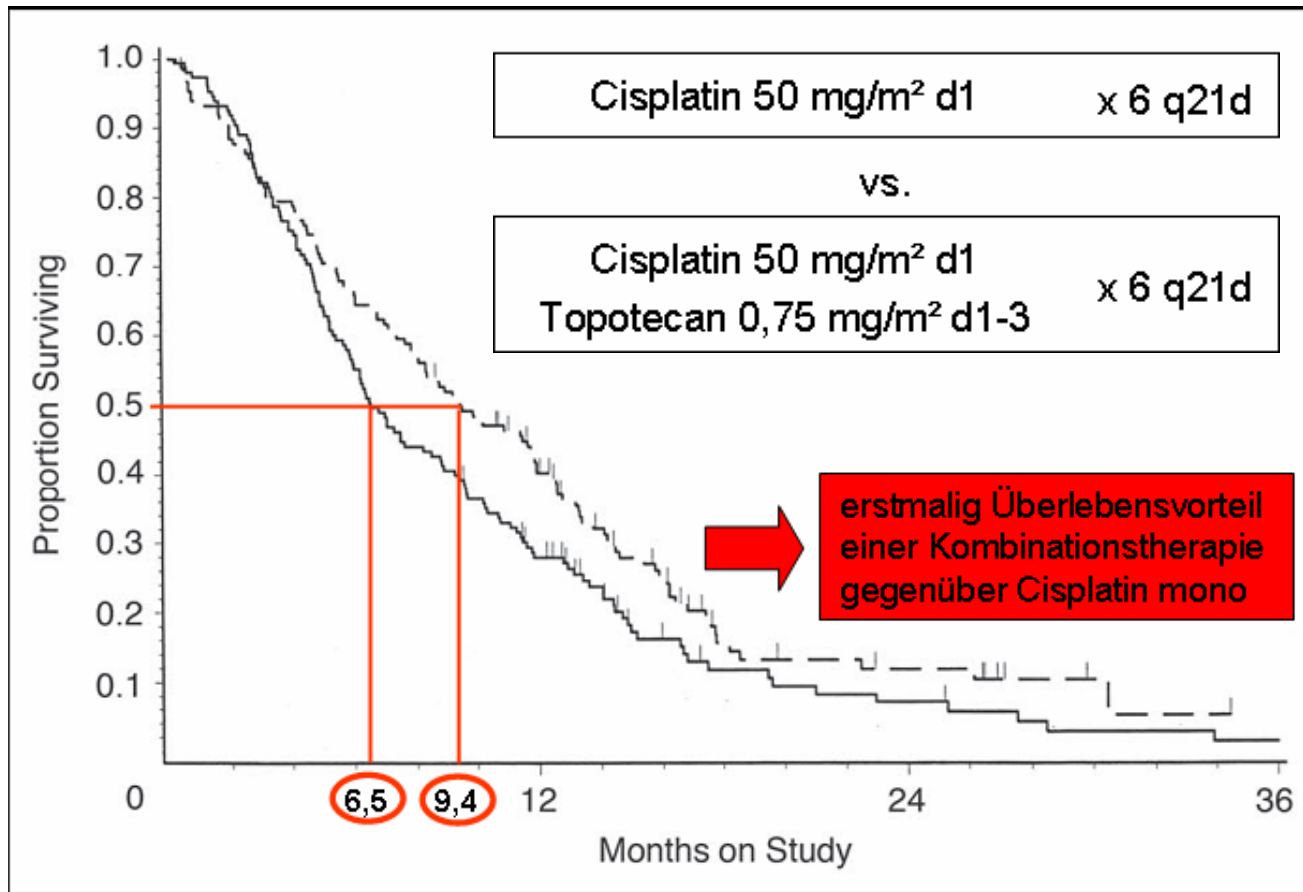
Regime	N	ORR	PFS	OS	Studie
Cisplatin vs Cisplatin / Ifosfamid	140 151	18% 31%*	3,2 mo 4,6 mo*	8,0 mo 8,3 mo	GOG 110 ¹
Cisplatin / Ifosfamid Vs Cisplatin / Ifosfamid / Bleomycin	146 141	32% 31%	4,6 mo 5,1 mo	8,5 mo 8,4 mo	GOG 149 ²
Cisplatin vs Cisplatin / Paclitaxel	134 130	19% 36%*	2,8 mo 4,8 mo*	8,8 mo 9,7 mo	GOG 169 ³
Cisplatin vs Cisplatin / Topotecan	146 147	13% 27%*	2,9 mo 4,6 mo*	6,5 mo 9,4 mo*	GOG 179 ⁴

nur relevante Arme dargestellt

*p < 0.05

GOG 179: Cisplatin vs. Cisplatin / Topotecan

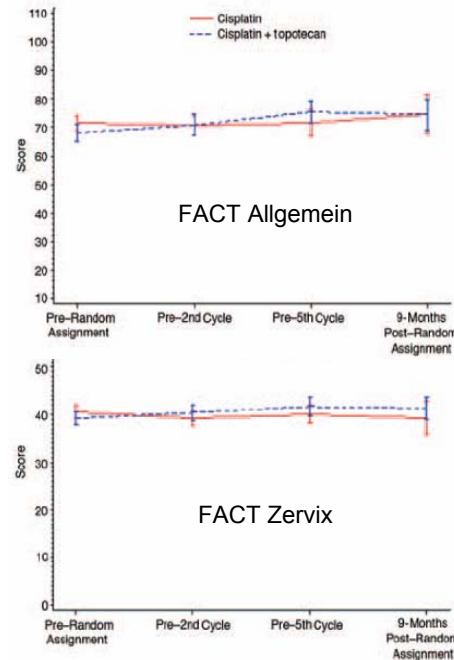
Long HJ et al., J Clin Oncol 2005; 23(21): 4626-33



Toxizität

Adverse Event	Cisplatin (n = 146), Grade		Cisplatin Topotecan (n = 147), Grade	
	3	4	3	4
Leukopenia	1	0	58	35
Granulocytopenia	1	1	36	67
Thrombocytopenia	5	0	36	10
Anemia	28	5	47	9
Other hematologic	16	2	17	4
Infection	11	0	21	5
Renal	7	7	9	9
Nausea	13	0	18	2
Emesis	13	0	20	2
Other GI	12	3	16	4
Metabolic	14	1	13	7
Neuropathy	1	0	1	0
Other neurologic	7	2	3	1
Cardiovascular	7	3	7	6
Pulmonary	5	3	4	0
Pain	18	5	28	3
Constitutional	17	0	11	0
Hemorrhage	3	1	8	1
Hepatic	2	0	5	2

Functional Assessment for Cancer Therapy



**Kombinationstherapie
mit hauptsächlich
vermehrter
hämatologischer
Toxizität.**

**Subjektiv jedoch kein
Unterschied bzgl. der
Lebensqualität.**

- Anstieg der Patientinnen mit primärer Radio-Chemotherapie:
=> 50-70%
- Wichtigste Substanz der primären Radio-Chemotherapie:
=> Cisplatin
- Wandel der Art der Rezidive und Metastasen durch unterschiedliche Vortherapie:
=> keine ausreichenden Daten

- Ein Teil der Patientinnen war schon mit Cisplatin im Rahmen einer primären oder adjuvanten Radiochemotherapie vorbehandelt.

	Ansprechen auf die Therapie	
	Kein vorheriges Cisplatin	Vorheriges Cisplatin (57% der Pat.)
GOG 179 06/1999 – 09/2002		
Cisplatin	20 %	8 %
Cisplatin/Topotecan	39 %	15 %
GOG 169 08/1997 – 03/1999		
Cisplatin	26 %	5 %
Cisplatin/Paclitaxel	37 %	32 %

■ Studiendesign: Prospektiv randomisierte Phase III-Studie

312 Patienten, 156 pro Arm

Randomisation:
Metastasiertes/
rezidiertes
Zervixkarzinom

Topotecan 0,75 mg/m² d1-3
Cisplatin 50 mg/m² d1
x 6 q21d

Standardarm nach GOG 179

Studienstart: 12/2006
Rekrutierung: 36 Monate
Follow up: 18 Monate

Topotecan 1,75 mg/m² d1,8,15
Paclitaxel 70 mg/m² d1,8,15
x 6 q28d

Experimenteller, **platinfreier** Arm

Phase II Studie bei Pat. mit rezidivierendem oder metastasiertem Zervixkarzinom

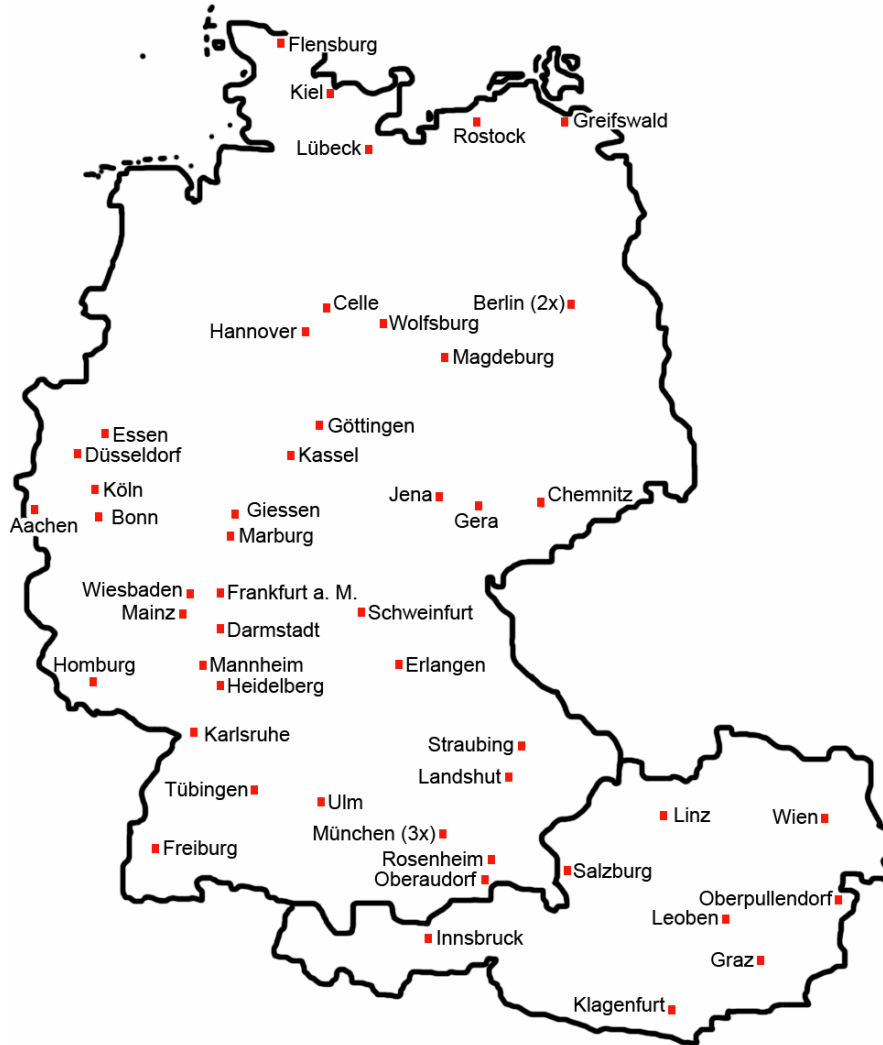
- n=13
- **Topotecan 1 mg/m² d1-5 + Paclitaxel 175 mg/m² d1, q21d (+G-CSF d6-14)**
- 86 Zyklen verabreicht (Median 5, 1-14)
- **ORR: 54%** (CR 1, PR 6, SD 3, PD)
- Toxizität Grad 3/4: Anämie 47%, Leukopenie 27%, Neurotoxizität 13%, Thrombozytopenie 13%, Diarrhoe 13%
- 6 Episoden von febriler Neutropenie

- Primär :
- Vergleich des Gesamtüberlebens
- Sekundär:
- Ermittlung von Ansprechraten
 - Ansprechdauer
 - Verträglichkeit der Therapie
 - Lebensqualität

- Histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom, adenosquamöses Karzinom oder Adenokarzinom der Zervix rezidiert, persistierend oder metastasiert vorliegen, bei dem eine kurative Behandlung mittels Operation und/oder Strahlentherapie nicht möglich ist.
- Vorbehandlung mit Cisplatin im Rahmen einer (Radio-)Chemotherapie.
- Bei den Patientinnen muss eine messbare Erkrankung (RECIST) vorliegen.
- Ausreichende hämatologische, renale und hepatische Funktion.
- Keine klinisch signifikante Infektion.
- ECOG 0-2 (Karnofsky >60 %).
- Seit letzter Chemotherapie müssen mind. 6 Wochen, seit letzter Strahlentherapie mind. 3 Wochen vergangen sein.
- Mindestalter 18 Jahre. Einverständniserklärung.

- Patientinnen mit beidseitiger Hydronephrose, die nicht mit Ureterstents oder perkutaner Drainage gelindert werden kann. Patientinnen mit einem Serumkreatininwert $> 1,2$ mg/dl, aber $< 1,5$ mg/dl, bei denen die Bestimmung der 24-Stunden-Kreatinin-Clearance < 50 cm³/min liegt. Patientinnen mit einem Serumkreatininwert $\geq 1,5$ mg/dl.
- Patientinnen, die bereits früher eine Chemotherapie erhalten haben, außer bei simultaner Strahlentherapie.
- Patientinnen mit kraniospinalen Metastasen.
- Patientinnen mit einer gleichzeitigen malignen Erkrankung außer einem Malignom der Haut welches kein Melanom ist.
- Schwangerschaft oder Stillzeit.
- Teilnahme in anderer Studie, gleichzeitig oder bis 30 Tage zuvor

AGO-Zervix 1: Studienzentren



Deutschland:

- 43 Zentren

Österreich:

- 8 Zentren

AGO-Zervix 1: 43 Zentren in Deutschland



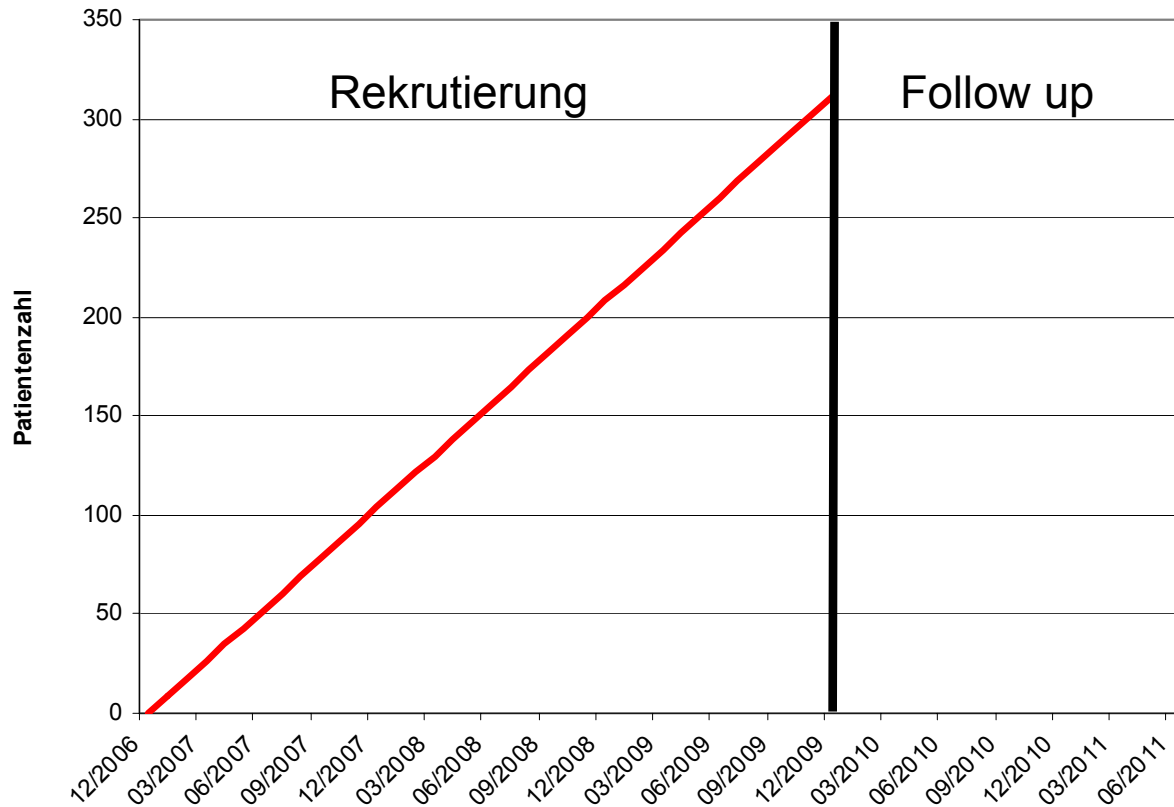
Aachen	Universitätsfrauenklinik RTWH Aachen
Berlin	Frauenklinik Charité Campus Benjamin Franklin
Berlin	Frauenklinik des Charité Campus Virchow Klinikum
Bonn	Frauenklinik des Uniklinikums Bonn
Celle	Frauenklinik des Allgemeinen Krankenhauses Celle
Chemnitz	Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe Chemnitz
Darmstadt	Klinikum Darmstadt
Düsseldorf	Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf
Erlangen	Universitätsfrauenklinik Erlangen
Essen	Universitätsfrauenklinik Essen
Flensburg	Diakonissenkrankenhaus Flensburg
Frankfurt/Main	Frauenklinik der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt
Freiburg	Department Frauenklinik der Universitätsklinik Freiburg
Gera	Frauenklinik des SRH Wald-Klinikums
Giessen	Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Klinikum der JLU
Göttingen	Zentrum für Frauenheilkunde der Georg-August-Universität Göttingen
Greifswald	Frauenklinik der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald
Hannover	Zentrum Frauenheilkunde der Medizinischen Hochschule Hannover
Heidelberg	Universitätsfrauenklinik Heidelberg
Homburg/Saar	Frauenklinik des Universitätsklinikums des Saarlandes
Jena	Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum
Karlsruhe	Frauenklinik der St. Vincentius-Kliniken Karlsruhe
Kassel	Frauenklinik des Klinikums Kassel
Kiel	Universitätsfrauenklinik Kiel
Köln	Frauenklinik des Uniklinikums Köln
Landshut	Frauenklinik des Klinikums Landshut
Lübeck	Frauenklinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein
Magdeburg	Frauenklinik des Universitätsklinikums Magdeburg
Mainz	Frauenklinik des Katholisches Klinikums Mainz
Mannheim	Frauenklinik des Universitätsklinikums Mannheim
Marburg	Frauenklinik des Universitätsklinikums Gießen und Marburg
München	Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München
München	Frauenklinik der Universität München im Klinikum Großhadern
München	I.Frauenklinik des Klinikums der Universität München - Innenstadt
Oberaudorf	Abteilung Gynäkologie der Klinik Bad Trissl
Rosenheim	Frauenklinik des Klinikums Rosenheim
Rostock	Universitätsfrauenklinik am Klinikum Südstadt d. Hansestadt Rostock
Schweinfurt	Frauenklinik des Leopoldina-Krankenhauses
Straubing	Frauenklinik des Klinikums St. Elisabeth Straubing GmbH
Tübingen	Frauenklinik der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Ulm	Universitätsfrauenklinik Ulm
Wiesbaden	Klinik für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie an der HSK
Wolfsburg	Frauenklinik des Klinikums der Stadt Wolfsburg

AGO-Zervix 1: 8 Zentren in Österreich



Graz	Universitätsklinik für Frauenheilkunde Graz
Innsbruck	Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Klagenfurt	Frauenklinik LKH Klagenfurt
Leoben	KH Leoben
Linz	BHS Linz
Oberpullendorf	KH Oberpullendorf
Salzburg	St. Johann's Spital - Landeskrankenhaus
Wien	AKH Wien, Abteilung für Allgemeine Gynäkologie

AGO-Zervix 1: Geplante Rekrutierung und Follow up



Studienstart: 12/2006

Rekrutierung: 36 Monate

Follow up: 18 Monate

312 Patientinnen geplant
8,7 Patientinnen/Monat

aktuell:
15 Patientinnen
34 Zyklen

**Institut für Frauengesundheit
an der Frauenklinik
Universitätsklinikum Erlangen**

91054 Erlangen

Tel. 09131 - 85 33508

studienzentrale@gyn.imed.uni-erlangen.de

**Bürozeiten Mo-Fr 8.00-15:30 Uhr
Randomisation (24 h):**

<http://zervix-1.ago-uterus.de>

<http://www.ago-online.de>