

# Stellungnahme der Kommission Uterus der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) zur neoadjuvanten Chemotherapie vor definitiver Radiochemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

## Statement of the Uterus Commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO) on Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Definitive Radiochemotherapy in Patients with Locally Advanced Cervical Cancer



Autorinnen/Autoren

Clemens Tempfer<sup>1</sup>, Tanja Fehm<sup>2</sup>, Dirk Vordermark<sup>3</sup>, Simone Marnitz-Schulze<sup>4</sup>, Matthias W. Beckmann<sup>5</sup>, Dominik Denschlag<sup>6</sup>, Sara Brucker<sup>7</sup>, Markus Wallwiener<sup>8</sup>, Michael Eichbaum<sup>9</sup>, Beyhan Ataseven<sup>10</sup>, Peter Hillemanns<sup>11</sup>, für die Kommission Uterus der AGO

### Institute

- 1 Universitätsfrauenklinik, Comprehensive Cancer Center der Ruhr Universität Bochum (RUCCC), Bochum
- 2 Universitätsfrauenklinik der Universität Düsseldorf, CIO ABCD, Düsseldorf
- 3 Universitätsklinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle-Wittenberg
- 4 RadioOnkologie im Vossalais, Berlin
- 5 Frauenklinik, Comprehensive Cancer Center ER-EMN, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen
- 6 Frauenklinik, Hochtaunus Kliniken Bad Homburg, Bad Homburg
- 7 Universitätsfrauenklinik Tübingen, Department für Frauengesundheit, Tübingen
- 8 Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle-Wittenberg
- 9 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Helios HSK Wiesbaden, Wiesbaden
- 10 Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität Bielefeld UK OWL, Klinikum Lippe, Bielefeld
- 11 Frauenklinik, Comprehensive Cancer Center Niedersachsen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover

### Keywords

cervical cancer, radical hysterectomy, locally advanced disease, neoadjuvant chemotherapy

### Schlüsselwörter

Zervixkarzinom, radikale Hysterektomie, lokal fortgeschrittenes Stadium, neoadjuvante Chemotherapie

eingereicht	26. 2. 2024
angenommen	26. 2. 2024
online publiziert	15. 4. 2024

### Bibliografie

Geburtsh Frauenheilk 2024; 84: 523–528

DOI 10.1055/a-2279-3163

ISSN 0016-5751

© 2024. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA  
Universitätsfrauenklinik der Ruhr-Universität Bochum, Marienhospital Herne  
Höllkeskampring 45, 44623 Herne, Deutschland  
clemens.tempfer@rub.de

## ZUSAMMENFASSUNG

Die Präsentation der Ergebnisse der prospektiv-randomisierten internationalen Multicenterstudie GCIG-INTERLACE auf dem Kongress der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2023 wird vermutlich die Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms verändern. In der GCIG-INTERLACE-Studie waren 6 Zyklen einer wöchentlichen neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von einer definitiven Radiochemotherapie mit Beckenbestrahlung (40–50,4 Gray) und Cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 5 Wochen) sowie Brachytherapie (Gesamtdosis EQD2 mindestens 78 Gy an Punkt A) (experimenteller Arm) gegenüber einer alleinigen definitiven Radiochemotherapie (Standardarm) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-2008-Stadien IB1/nodal positiv, IB2, II, IIIB und IVA signifikant überlegen und führten nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit zu einem signifikant verlängerten rezidivfreien Überleben (Hazard Ratio [HR] 0,65; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,64–0,91; p = 0,013) und einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben (HR 0,61; 95%-KI 0,40–0,91; p = 0,04). In Abwägung der auf dem Kongress publizierten Ergebnisse der GCIG-INTERLACE-Studie kann daher nach Einschätzung der Organkommission Uterus der AGO e. V. bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IB1/nodal positiv, IB2, II, IIIB und IVA zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie nach entsprechender Risikoaufklärung im Sinne einer Einzelfallentscheidung eine neoadjuvante Chemotherapie mit Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> d1, q7, x6 angeboten werden. Die Daten der Vollpublikation müssen allerdings abgewartet werden, bevor dieses Vorgehen auf Leitlinienebene diskutiert und eventuell als neuer Therapiestandard definiert werden kann.

## ABSTRACT

The presentation of the results of the prospective randomized international multicenter GCIG INTERLACE trial at the 2023 congress of the European Society of Medical Oncology (ESMO) is likely to change the therapy for locally advanced cervical cancer. In the GCIG INTERLACE trial, six cycles of neoadjuvant chemotherapy administered weekly and consisting of carboplatin AUC2 and paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> followed by definitive radiochemotherapy with pelvic radiotherapy (40–50.4 Gray) and cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> once a week for 5 weeks) and brachytherapy (total dose EQD2 at least 78 Gy at point A) (experimental arm) were compared with definitive radiochemotherapy alone (standard arm) in patients with locally advanced cervical cancer (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique [FIGO] 2008 stage IB1/node positive, IB2, II, IIIB and IVA) and was found to be significantly superior with significantly longer recurrence-free survival (hazard ratio [HR] 0.65; 95% confidence interval [CI] 0.64–0.91; p = 0.013) and significantly longer overall survival rates (HR 0.61; 95% CI: 0.40–0.91; p = 0.04) after 5 years' follow-up. After considering the results of the GCIG INTERLACE trial published at the congress, the Uterus Commission of the AGO is of the opinion that neoadjuvant chemotherapy with carboplatin AUC2 and paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> d1, q7, x6 may be offered to patients with locally advanced cervical cancer (FIGO stage IB1/node positive, IB2, II, IIIB and IVA) in addition to the current standard therapy after the patient has been informed about the risks, with the decision taken on a case-by-case basis. However, before this approach can be discussed at guideline level or defined as the new therapy standard, it will be necessary to wait until the data from the full publication are available.

## Einleitung

Die Vorstellung der Ergebnisse der internationalen, randomisierten Multicenterstudie GCIG-INTERLACE hat die Studienlandschaft zur primären Therapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IB1/nodal positiv, IB2, II, IIIB und IVA erweitert [1]. Erstmals konnte in einer prospektiv randomisierten Studie gezeigt werden, dass eine neoadjuvante Chemotherapie – im Sinne einer Induktionstherapie – vor einer definitiven Radiochemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung sowohl des rezidivfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens führt, ohne die Toxizität wesentlich zu erhöhen. Gleichzeitig wurden im Oktober 2023 die Ergebnisse der KEYNOTE-A18-Studie vorgestellt, in der bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom die Hinzunahme von 5 Zyklen Pembrolizumab 200 mg d1, q21 zum Standard einer primären Radiochemotherapie und eine adjuvante Fortsetzung von Pembrolizumab über 15 Zyklen das rezidivfreie Überleben signifikant verlängerte (HR 0,70; 95%-KI 0,55–0,89; p = 0,002) [2]. Im Folgenden soll der aktuelle Empfehlungsstand zur Standardtherapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms zusammengefasst und an-

schließend die Ergebnisse der GCIG-INTERLACE-Studie dargestellt und im Kontext interpretiert werden.

## Aktueller Stand der Therapie des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms

Die aktuelle S3-Leitlinie zur Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom empfiehlt mit Stand März 2022 im Falle eines lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms für die FIGO-Stadien IB2 bis III die definitive Radiochemotherapie. Für Patientinnen im FIGO-Stadium IVA sollte aufgrund des hohen Fistelrisikos eine individuelle Entscheidung nach interdisziplinärer Beratung getroffen werden [3]. Die primäre Radiochemotherapie besteht aus der Kombination einer intensitätsmodulierten Beckenbestrahlung, bei positiven paraaortalen Lymphknoten mit sog. „Extended Field Radiation“ unter Einschluss der Paraaortalregion, mit einer Gesamtdosis von 45–50,4 Gray bzw. 50 Gray, kombiniert von einer Magnetresonanztomografie-(MRT-)geplanten Brachytherapie im High-Dose-Rate-(HDR-) oder Pulse-Dose-Rate-(PDR-)Verfahren bis zu einer kumulativen biologisch äquivalenten Dosis (EQD2) von

80–90 Gy im Tumor sowie einer konkomitanten wöchentlichen Chemotherapie mit Cisplatin für 5 Wochen mit 5–6 Gaben von je 40 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 8, 15, 22, 29, ggf. 36 der Bestrahlung [3]. Eine neoadjuvante Chemotherapie für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom wird aktuell nicht als Standardtherapie empfohlen. Konkret wird zum Thema der neoadjuvanten Chemotherapie in der Leitlinie festgestellt, dass eine neoadjuvante Chemotherapie vor einer geplanten operativen Therapie lediglich als mögliche Therapiealternative bei ausgewählten Risikopatientinnen zur Tumorverkleinerung angewandt werden kann [3]. Als Grundlage für diese Empfehlung wird auf eine Metaanalyse mit 739 Patientinnen aus randomisierten RCTs mit Patientinnen mit Zervixkarzinom (FIGO IB1 – III) verwiesen, deren Auswertung keinen positiven Einfluss einer neoadjuvanten Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens (Odds Ratio [OR] 1,17; 95%-KI: 0,85–1,61; p = 0,35) und des krankheitsfreien Überlebens (OR 1,09; 95%-KI: 0,77–1,56; p = 0,62) zeigte [4]. Allerdings konnte eine signifikante Reduktion der Rate an Lymphknotenmetastasierung (OR 0,45 95%-KI 0,29–0,7; p = 0,0005) und der Parametrieninfiltration (OR 0,48 95%-KI 0,25–0,92; p = 0,03) im Sinne eines Downstagings gezeigt werden. Hinsichtlich einer neoadjuvanten Chemotherapie hält die Leitlinie generell fest, dass eine solche Therapie derzeit außerhalb klinischer Studien nicht erfolgen sollte [3]. Die Leitlinie diskutiert in diesem Zusammenhang die vorliegenden Publikationen mit Verweis auf die heterogenen Therapiekonzepte der neoadjuvanten Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie, die verschiedenen Patientinnengruppen mit unterschiedlichen Tumorstadien, Behandlungskonzepten, Strahlentherapietechniken und -dosierungen und die unterschiedlichen Chemotherapieschemata [3]. Obwohl vielversprechende Ansprechraten beobachtet wurden, konnte keine der Studien bislang einen klaren Vorteil bezüglich des Gesamt- oder erkrankungsfreien Überlebens verglichen mit der Standard-Radiochemotherapie oder der primären radikalen Operation nachweisen [4]. Bezüglich der konkreten Fragestellung einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer primären definitiven Radiochemotherapie wird konstatiert, dass in den bisherigen Publikationen kein Vorteil nachgewiesen wurde und diese Therapie daher auch nicht empfohlen wird. Konkret verwiesen wird außerdem auf die frühen Ergebnisse einer randomisierten Studie mit lediglich 80 Patientinnen, die für beide Arme (Radiochemotherapie plus/minus neoadjuvante Chemotherapie) vergleichbare Ansprechraten zeigte, wobei die onkologischen Endpunkte bis dato nicht publiziert wurden [5]. Zusammenfassend empfiehlt die Leitlinie daher, dass aufgrund der bis 2022 verfügbaren Daten ohne bislang erwiesenen Vorteil das Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer definitiven Radiochemotherapie außerhalb klinischer Studien nicht angewendet werden sollte [3].

## Bisherige Literaturdaten zur Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom

Das Konzept der Hinzunahme einer neoadjuvanten bzw. additiven Chemotherapie zu einer primären Radiochemotherapie wurde bereits in mehreren Studien mit unterschiedlichen Ansätzen geprüft. Ein prominentes Beispiel ist die OUTBACK-Studie, eine große prospektiv-randomisierte australische Studie an 926 Patientin-

nen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom der FIGO 2008-Stadien IB1, N+ bis IVA [6]. Verglichen wurden in dieser Studie eine primäre Radiochemotherapie inkl. Beckenbestrahlung und Brachytherapie sowie 5 × Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> entweder mit oder ohne zusätzliche sequenzielle Chemotherapie mit 4 Zyklen Carboplatin AUC5 und Paclitaxel 155 mg/m<sup>2</sup> d1, q21. Nach 5 Jahren zeigte sich kein verbessertes Überleben im experimentellen Studienarm (Gesamtüberlebensrate von 72%; 95%-KI 67% bis 76%) im Vergleich zum Standardarm (Gesamtüberlebensrate von 71%; 95%-KI 66% bis 75%). Die experimentelle Gruppe wies, wie erwartet, eine erhöhte Toxizität auf (Myelotoxizität 20% versus 8%; Anämie 18% versus 8%). Im Gegensatz zur OUTBACK-Studie erwies sich in einer von Duenas-Gonzales et al. publizierten Studie ein Chemotherapie-Sensitizing mit Cisplatin und Gemcitabin während einer primären Radiochemotherapie, gefolgt von einer zusätzlichen adjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin, gegenüber einer alleinigen Radiochemotherapie mit lediglich Cisplatin als vorteilhaft hinsichtlich des rezidivfreien 3-Jahres-Überlebens und des Gesamtüberlebens [7]. Konkret randomisierten Duenas-Gonzales et al. 515 Patientinnen mit einem lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom FIGO IIB bis IVA in 2 Arme: Radiochemotherapie mit Beckenbestrahlung und 6 × Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> und Gemcitabin 125 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich, gefolgt von Brachytherapie, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie mit 2 × Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> und Gemcitabin 1200 mg/m<sup>2</sup> d1,8, q21 versus Standardtherapie (Radiochemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup>). Im experimentellen Arm zeigte sich ein verlängertes rezidivfreies 3-Jahres-Überleben von 74% versus 65% (p = 0,029) und ein verlängertes 3-Jahres-Gesamtüberleben (HR 0,68; 95%-KI 0,49 bis 0,95; p = 0,022) bei einer gleichzeitig allerdings unakzeptabel erhöhten Toxizität im experimentellen Arm (Grad-3/4-Toxizitäten von 86% versus 46% inkl. 2 toxizitätsassoziierten Todesfällen). International konnte sich dieser Ansatz aufgrund der erheblichen Toxizität nicht durchsetzen.

Eine kleinere randomisierte Phase-II-Studie mit 107 Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom der FIGO-Stadien IIB bis IVA zeigte keine Verbesserung des rezidivfreien 3-Jahres-Überlebens und des Gesamtüberlebens im Vergleich einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Gemcitabin gefolgt von einer primären Radiochemotherapie versus Radiochemotherapie alleine [8].

Die chinesische STARS-Studie dokumentierte einen positiven Effekt einer kombinierten Chemotherapie und Radiochemotherapie hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens, allerdings in einem rein adjuvanten Kontext nach operativer Intervention [9]. In dieser prospektiv-randomisierten, 3-armigen Studie mit 1048 Teilnehmerinnen wurden nach radikaler Hysterektomie bei Patientinnen mit FIGO-Stadium IB bis IIA mit zusätzlichen Risikofaktoren eine adjuvante Radiotherapie mit einer adjuvanten Radiochemotherapie und einer adjuvanten Sandwichtherapie mit 2 Zyklen Cisplatin 60–75 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel 135–175 mg/m<sup>2</sup> d1, q21, gefolgt von einer Beckenbestrahlung, gefolgt von weiteren 2 Zyklen Cisplatin, 60–75 mg/m<sup>2</sup> und Paclitaxel 135–175 mg/m<sup>2</sup> d1, q21 verglichen. Diese Studie dokumentierte ein verbessertes rezidivfreies 3-Jahres-Überleben in der Sandwichgruppe gegenüber den beiden anderen Armen (90% versus 82% nach adjuvanter Radiotherapie [HR 0,52; 95%-KI 0,35 bis 0,76] bzw. 90% versus 85% [HR

0,65; 95%-KI 0,44 bis 0,96] nach adjuvanter Radiochemotherapie). Diese Studie ist aufgrund des rein adjuvanten postoperativen Ansatzes für die Frage einer neoadjuvanten Chemotherapie vor einer primären Radiochemotherapie nicht von Relevanz, unterstreicht aber die potenzielle Bedeutung einer Kombination aus systemischer Chemotherapie und Radiotherapie.

Insgesamt konnten die in den letzten 15 Jahren publizierten Studien kein praxistaugliches Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von einer primären Radiochemotherapie etablieren. Aus diesem Grund blieb bis jetzt die primäre Radiochemotherapie mit Cisplatin 40 mg/m<sup>2</sup> als Radiosensitizer der internationale Therapiestandard für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom.

## Neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel bei lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom: die GCIG-INTERLACE-Studie

Trotz jahrelanger klinischer Forschung und verschiedenen geprüften Therapiekonzepten konnte bisher kein tragfähiges Konzept einer neoadjuvanten Chemotherapie vor primärer Radiochemotherapie für Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom entwickelt werden. Daten aus randomisierten Studien fehlten bisher, waren negativ oder zeigten eine zu hohe Toxizität. Mit der GCIG-INTERLACE-Studie liegt nun die erste prospektiv-randomisierte Studie zu dieser Fragestellung mit einem positiven und praxistauglichen Therapiekonzept vor. Basierend auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie etablierten Mc Cormack et al. das Konzept einer dosisdichten wöchentlichen neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin und Paclitaxel [10]. In dieser einarmigen Studie an 46 Patientinnen mit Zervixkarzinom FIGO IB2 bis IVA führte die wöchentliche Gabe von Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> d1, q7 x6 zu einem kompletten oder partiellen Ansprechen von 70% nach der neoadjuvanten Chemotherapie und 85% nach Abschluss der Radiochemotherapie bei einer akzeptablen Toxizität (Grad-3/4-Toxizität von 20% während der neoadjuvanten Phase). Die Gesamtüberlebensrate und die progressionsfreie Überlebensrate nach 39 Monaten betragen 67% bzw. 68%. Basierend auf diesen Daten wurde das Studienkonzept der GCIG-INTERLACE-Studie ausgearbeitet.

In der GCIG-INTERLACE-Studie, einer internationalen Multicenterstudie, wurde eine definitive primäre Radiochemotherapie mit Beckenbestrahlung (40–50,4 Gy in 20 bis 28 Fraktionen) und Cisplatin (40 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich für 5 Wochen) und Brachytherapie (minimale Gesamtdosis von 78 Gy) (Standardarm) bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO)-2008-Stadien IB1/nodal positiv, IB2, II, IIIB, IVA gegen den experimentellen Arm von 6 Zyklen einer wöchentlichen neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> direkt gefolgt ab der 7. Therapiewoche von einer definitiven Radiochemotherapie und Brachytherapie geprüft. Patientinnen mit Plattenepithelkarzinomen, Adenokarzinomen und adenosquamösen Karzinomen der Cervix uteri konnten eingeschlossen werden. In der Bildgebung durften keine vergrößerten und/oder metastasen-

► **Tab. 1** Tabellarische Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika der GCIG-INTERLACE-Studie [1].

Faktoren	primäre Radiochemotherapie (n [%])	NACT + primäre Radiochemotherapie (n [%])
<b>FIGO-Stadium (2008)</b>		
IB1	2 (<1)	2 (<1)
IB2	23 (9)	19 (8)
IIA	14 (6)	17 (7)
IIB	176 (70)	178 (71)
IIIB	30 (12)	26 (10)
IVA	5 (2)	8 (3)
<b>Histologietyp</b>		
squamös	205 (82)	206 (82)
non-squamös	45 (18)	44 (18)
<b>Nodalstatus</b>		
positiv	108 (43)	104 (42)
negativ	142 (57)	146 (58)
<b>maximaler Tumordurchmesser (cm)</b>		
Tumorrest (Zervix)	4,9 (1,8–12,8)	4,8 (1,3–13,5)
<b>ECOG-Status</b>		
0	221 (88)	214 (86)
1	29 (12)	36 (14)

Abk.: NACT = neoadjuvante Chemotherapie; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

suspekten Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation darstellbar sein. Die Therapiedauer war auf 50 Tage begrenzt, eine Image-Guided Adaptive Brachytherapie wurde zudem empfohlen. Alle Zentren unterzogen sich einem strahlentherapeutischen Qualitätskontrollprogramm. In der Nachbeobachtungsphase erfolgten 3-monatliche Kontrollen für 2 Jahre, danach 6-monatliche Kontrollen für insgesamt 5 Jahre. Die beiden primären Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben nach 5 Jahren. In der Fallzahlkalkulation erreichte die Studie mit 500 Teilnehmerinnen eine Mächtigkeit/Power von 84% für den Endpunkt Gesamtüberleben.

## Ergebnisse der GCIG-INTERLACE-Studie

Die wichtigsten Patientinnencharakteristika dieser Studie lauteten wie folgt: mittleres Alter der Teilnehmerinnen 46 Jahre; FIGO-Stadium IIB 70% bzw. 71%; FIGO-Stadium IIIB 12% bzw. 10%; Plattenepithelkarzinome 82% bzw. 82%; nodale Positivität 43% bzw. 42%. ► **Tab. 1** zeigt eine Zusammenfassung der Patientinnencharakteristika der GCIG-INTERLACE-Studie. Die Adhärenz zur neoadjuvanten Chemotherapie betrug 84% der Teilnehmerinnen, welche alle 6 Zyklen erhielten. Die Adhärenz zur Cisplatin-Therapie während der Bestrahlung war mit 68% versus 79% im experimentellen Arm geringer. Die mittlere Behandlungsdauer betrug in beiden Studienarmen 45 Tage.

Die Ergebnisse der GCIG-INTERLACE-Studie bezüglich der primären Endpunkte bestätigten die Studienhypothese, dass in einem

► **Tab. 2** Rezidiv- und Überlebensdaten der GCIG-INTERLACE-Studie [1].

Endpunkte	primäre Radiochemotherapie	NACT + primäre Radiochemotherapie		
	5-Jahres-Outcome		HR (95%-KI)	p-Wert
lokale/pelvine Rezidive	41 (16%)	40 (16%)	–	–
extrapelvine Rezidive	50 (20%)	30 (12%)	–	–
rezidivfreies Überleben	64%	73%	0,65 (0,46–0,91)	0,013
Gesamtüberleben	72%	80%	0,61 (0,40–0,91)	0,04

Patientinnenkollektiv mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom eine wöchentliche neoadjuvante Chemotherapie vor einer definitiven Radiochemotherapie & Brachytherapie einer alleinigen definitiven Radiochemotherapie & Brachytherapie überlegen ist. Sechs Zyklen einer wöchentlichen neoadjuvanten Chemotherapie mit Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von einer definitiven Radiochemotherapie & Brachytherapie (experimenteller Arm) waren gegenüber der alleinigen definitiven Radiochemotherapie & Brachytherapie (Standardarm) nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens signifikant und klinisch relevant überlegen. Konkret kam es im experimentellen Arm zu 70 Rezidiven gegenüber 91 Rezidiven im Standardarm. Dieser Effekt wurde ausschließlich durch eine Reduktion der Fernmetastasen (30 versus 50 Fälle; 12% vs. 20%) erreicht, die Lokalrezidive waren in beiden Armen gleich häufig (40 versus 41 Fälle). Nach 5 Jahren betrug der Unterschied 9% bezüglich der Rate an rezidivfreien Überlebenden (HR 0,65; 95%-KI 0,46 bis 0,91; p = 0,013) und 8% bezüglich der Rate an Überlebenden insgesamt (HR 0,61; 95%-KI 0,40 bis 0,91; p = 0,04). Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 80% (Standardarm) versus 86% (experimenteller Arm), die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate 72% (Standardarm) versus 80% (experimenteller Arm). Die rezidivfreie 3-Jahres-Überlebensrate betrug 72% (Standardarm) versus 75% (experimenteller Arm), die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate 64% (Standardarm) versus 73% (experimenteller Arm). ► **Tab. 2** fasst die Überlebensdaten zusammen.

### Toxizität

Durch die Hinzunahme einer neoadjuvanten Kombinationschemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel erhöhte sich die Toxizität der primären Radiochemotherapie in einem moderaten Ausmaß, vor allem durch eine erhöhte Myelotoxizität. Die Gesamtrate an unerwünschten Ereignissen war im experimentellen Arm um lediglich 4% erhöht (95% versus 99%). Der Unterschied bei Grad-3/4-Ereignissen lag bei 11% (48% versus 59%). Die größte Differenz fand sich erwartungsgemäß bei hämatologischen Parametern (13% versus 30% bezüglich aller hämatotoxischer Ereignisse). Dies betraf vor allem die Neutropenie mit 19% versus 5%, während der Unterschied bei Anämie und Thromozytopenie gering war (5% versus 4% bzw. 5% versus 2%). Die nicht hämatotoxischen Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich verteilt (44% versus 43%). Insgesamt kann also konstatiert werden, dass durch die Hinzunahme der neoadjuvanten Chemotherapie keine limitierende Toxizitätssteigerung erfolgt. Dies unterstreicht die

Praxistauglichkeit des in der GCIG-INTERLACE-Studie geprüften Konzepts.

## Abschließende Einschätzung und Therapieempfehlung

Aktuell liegen die Ergebnisse der prospektiv-randomisierten internationalen Multicenterstudie GCIG-INTERLACE zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom lediglich in Abstractform und als Kongresspräsentation vor. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass die neoadjuvante Chemotherapie eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung sowohl des rezidivfreien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens ermöglicht und daher eine neue Therapiealternative zur bisherigen Standardtherapie einer Radiochemotherapie darstellt. Konkret führt die Hinzunahme von 6 neoadjuvanten Zyklen Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> zu

1. einer signifikant verbesserten 3-Jahres- und 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate,
2. einer signifikant verbesserten rezidivfreien 3-Jahres- und 5-Jahres-Überlebensrate,
3. einer numerischen Reduktion der extrapelvinalen Rezidivrate,
4. keiner numerischen Reduktion der lokalen/pelvinalen Rezidivrate und
5. einer signifikant erhöhten Myelotoxizität.

Insgesamt kann man daher angesichts der Ergebnisse der GCIG-INTERLACE-Studie davon ausgehen, dass eine neoadjuvante wöchentliche Kombinationschemotherapie die Effektivität der alleinigen Radiochemotherapie & Brachytherapie signifikant erhöht.

Dennoch sollten einige Punkte und Aspekte angemerkt werden, die möglicherweise erst durch die Vollpublikation dieser Studie geklärt werden können.

1. Patientinnen mit bildmorphologisch vergrößerten und/oder suspekten Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation waren von der Studie ausgeschlossen. Es sollte geklärt werden, wie hoch der Anteil an Patientinnen mit adäquatem chirurgischem Staging pelvin und (im Falle von positiven pelvinalen Lymphknoten) paraaortal war bzw. wie viele Patientinnen paraaortal lediglich bildgebend evaluiert wurden.
2. Des Weiteren sollte geklärt werden, ob Patientinnen mit FIGO-Stadium IB und nodaler Positivität mittels Sentinel-Lymphadenektomie behandelt wurden und ob in diesen Fällen eine

systematische pelvine und ggf. paraaortale Lymphadenektomie erfolgte.

- Die Rate an extrapelvinalen Rezidiven wurde numerisch im experimentellen Arm signifikant reduziert, nicht jedoch die Rate an pelvinalen Rezidiven. Dies deutet darauf hin, dass die neoadjuvante Chemotherapie lediglich auf Fernmetastasen wirkt und daher die Effektivität eventuell auf eine Subgruppe schlecht differenzierter und/oder nodal positiver Tumoren beschränkt sein könnte. Daher wäre eine diesbezügliche Subgruppenanalyse aufschlussreich.

## Fazit

Die Ergebnisse der GCIG-INTERLACE-Studie legen nahe, dass bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom der FIGO (2008)-Stadien IB1/nodal positiv, IB2, II, IIIB, IVA eine neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel, gefolgt von einer Radiochemotherapie & Brachytherapie dem bisherigen Standard einer alleinigen Radiochemotherapie & Brachytherapie signifikant überlegen ist und daher im Sinne einer Einzelfallentscheidung als Alternative zur bisherigen Standardtherapie mit betroffenen Patientinnen diskutiert werden kann. Die Vorteile der Hinzunahme einer neoadjuvanten Chemotherapie liegen in einem verbesserten rezidivfreien Überleben und einem verbesserten Gesamtüberleben. Die Indikationsstellung für eine neoadjuvante Chemotherapie im Einzelfall sollte die Durchführbarkeit der anschließenden Radiochemotherapie nicht gefährden. Etwa jede 12. Patientin profitiert von einer neoadjuvanten Chemotherapie. Die Daten der Vollpublikation der GCIG-INTERLACE-Studie müssen allerdings abgewartet werden, bevor dieses Vorgehen auf Leitlinienebene diskutiert und eventuell als neuer Therapiestandard definiert werden kann. Aus Sicht der AGO Organkommission Uterus e.V. kann derzeit die neoadjuvante Chemotherapie, gefolgt von einer Radiochemotherapie & Brachytherapie, nach entsprechender Risikoaufklärung im Sinne einer Einzelfallentscheidung betroffenen Patientinnen angeboten werden.

## Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- [1] Mc Cormack M, Gallardo Rincón D, Eminowicz G et al. A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer: The GCIG INTERLACE trial. *Ann Oncol* 2023; 34 (Suppl. 2): S1276; Abstr. LBA8
- [2] Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. *Ann Oncol* 2023; 34 (Suppl. 2): S1279–S1280; Abstr. LBA38
- [3] Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom Langversion 2.2 – März 2022 AWMF-Registernummer: 032/0330. Online (Stand: 27.01.2024): [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version\\_2/LL\\_Zervixkarzinom\\_Langversion\\_2.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom/Version_2/LL_Zervixkarzinom_Langversion_2.2.pdf)
- [4] Peng YH, Wang XX, Zhu JS et al. Neo-adjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J Obstet Gynaecol Res* 2016; 42: 128–135
- [5] Tripathi A, Rawat S. Comparative Study of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Definitive Chemoradiotherapy Versus Definitive Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Carcinoma of Cervix. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69: 546–552
- [6] Mileskin LR, Moore KN, Barnes EH et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiotherapy as primary treatment for locally advanced cervical cancer versus chemoradiotherapy alone (OUTBACK): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 468–482
- [7] Dueñas-González A, Zarbá JJ, Patel F et al. Phase III, open-label, randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1678–1685
- [8] da Costa SCS, Bonadio RC, Gabrielli FCG et al. Neoadjuvant Chemotherapy With Cisplatin and Gemcitabine Followed by Chemoradiation Versus Chemoradiation for Locally Advanced Cervical Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2019; 37: 3124–3131
- [9] Huang H, Feng YL, Wan T et al. Effectiveness of Sequential Chemoradiation vs. Concurrent Chemoradiation or Radiation Alone in Adjuvant Treatment After Hysterectomy for Cervical Cancer: The STARS Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021; 7: 361–369
- [10] McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer. *Br J Cancer* 2013; 108: 2464–2469