CONTESSA/NEOCON-F

Dr. Nienke van Trommel

Gynaecoloog-oncoloog Antoni van Leeuwenhoek

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

Fertiliteitssparende behandeling

Kans op recidief

Kans op een gezond kind

Fertiliteitssparende opties voor FIGO 2018 cervixcarcinoom stadium IB2 (>2 cm - ≤ 4 cm)

Abdominale trachelectomie (ART)

↓

Pelviene lymfadenectomie +/- SLN

Neoadjuvante chemotherapie + fertiliteitssparende operatie (NACT + FSS)

↓

Pelviene lymfadenectomie +/- SLN

ART vs NACT+FSS - fertiliteit

Bentivegna et al. (2016): systematic review

	VRT	ART	NACT+FSS
Patients	1355	735	161
Patients excluded	150	92	13
Number of pregnancies	499	175	93
Pregnancy rate	241/425 (57%)	135/310 (44%)	60/78 (77%)
Live birth rate	308/460 (67%)	120/175 (68%)	71/93 (76%)
Prematurity rate	113/285 (39%)	59/104 (57%)	11/75 (15%)

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

ART vs NACT+FSS - fertiliteit

Bentivegna et al. (2016) en Laios et al. 2019

	NACT+FSS Bentivegna 2016	NACT+FSS Laios 2018
Patients	161	86
Patients excluded	13	
Number of pregnancies	93	
Pregnancy rate	60/78 (77%)	43/86 (50%)
Live birth rate	71/93 (76%)	34/86 (30%)
Prematurity rate	11/75 (15%)	29/86 (30%)

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

ART vs NACT+VRT in FIGO 2018 IB2

Van Kol et al. (2019): systematic review

	ART		NACT+FSS	
	N=256	%	N=92	%
Recurrence	14/204	6,9	7	10 (NS)
OS	96%		97%	
Fertility preservation	204/246	83	69/92	75
Trying to conceive	82/204	40	27/69	39
Pregnancy rate	17/82	21	19/27	70 (P<0,005)
Live born	9		17	

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

ART vs NACT + FSS

Morice et al. (2022): systematic review

Number	ART	NACT + FSS
Patients	2153	337
Patients excluded	249	36
Number of teams reporting series/cases	44	31
Number of published articles/abstracts	81	42
IB < 2 cm	687	113
IB between 2 and 4 cm	**375**	**147**
IB > 4 cm	21	At least 27
IIA	At least 19	At least 11
LVSI	At least 227	Unknown

ART vs NACT + FSS

Morice et al. (2022): systematic review

Number	ART	NACT+FSS
Recurrence rate (overall)	73/1836: 4%	25/300: 8,3%
Recurrence rate IB < 2 cm	17/687: 2,4%	ND
Recurrence rate IB 2-4cm	**18/375: 4,8%**	**16/131: 13,2%**
Recurrence rate <4 cm		
Number of pregnancies	420	135
Number of pregnant patients	339	112
Pregnancy rate	**190/527: 36%**	**70/94: 74,5%**
Live birth rate	**258/387: 66,6%**	**111/141: 78,7%**
Prematurity rate	**92/320: 29%**	**18/57: 31,5%**

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

Samenvattend

Fertiliteitssparende behandeling voor FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom

- Groter kans op zwangerschap na NACT+FSS (70-77%) vs ART (21-44%)
  - Morice 2022, Van Kol 2019, Bentivegna 2016
- Recidiefkans:
  - Van Kol 2019: niet verschillend tussen NACT+FSS (7%) vs ART (10%)
  - Morice 2022: NACT+FSS (13,2%) heeft hogere recidiefkans dan ART (4,8%)

Maar: de geïncludeerde studies hebben veelal:

- Kleine inclusieaantallen
- Veel verschillende chemotherapie behandelingen
- Timing van PLND verschilt vaak (voor of na NACT)
- Verschillende criteria voor beoordelen respons

CONTESSA/NEOCON-F

- **FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA)**
- **Neo-Adjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F)**

Klinisch doel:

- Verbeteren van obstetrische uitkomsten versus ART
- Terwijl de oncologische uitkomsten niet gecompromiteerd zijn ten opzichte van een radicale hysterectomie

Uitkomsten

Primaire uitkomst

- Bepalen aantal de vrouwen dat een **functionele uterus** behoudt
  - Functionele uterus is gedefinieerd als een behandeling met NACT, gevolgd door een fertiliteitssparende operatie, zonder adjuvante behandeling

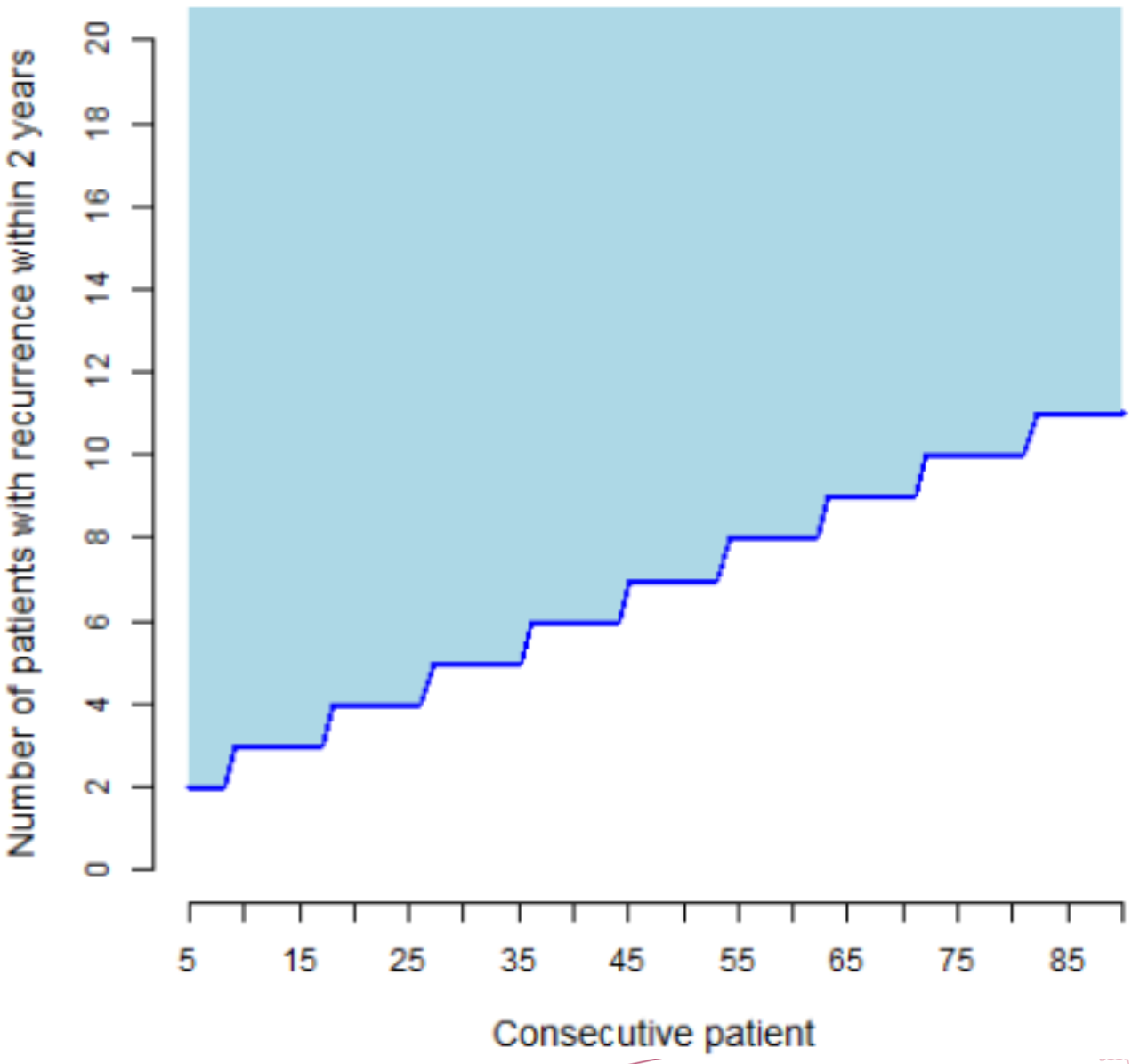
Uitkomsten

Secondaire uitkomsten

- **Veiligheid van NACT** in vrouwen met FIGO 2018 stadium IB2 cervixcarcinoom (en het percentage vrouwen dat de **cycli NACT voltooit**
- Percentage vrouwen van wie de **tumor respondeert op de NACT**
- Percentage vrouwen dat een **fertiliteitssparende operatie** ondergaat
- **Operatieve complicaties** na de fertiliteitssparende operatie (obv Clavien-Dindo)
- **Veiligheid** van de fertiliteitssparende operatie (gemeten als recidief-vrije overleving na 2 en 3 jaar)
- **Totale overleving na 2 en 3 jaar** voor vrouwen die zijn behandeld met NACT gevolgd door FSS.

Veiligheid

- Aantal recidieven na 2 jaar zal continue worden gemonitord (Bayesiaanse statistiek)
- De studie wordt gestaakt als er ten minste 70% kans is dat de recidiefkans > 10% is.
- DSMB monitoring elke 6 maanden



Inclusie- en exclusiecriteria

Inclusie criteria

- **Histologisch bevestigd cervixcarcinoom, FIGO 2018 stadium IB2 (> 2 cm - ≤4 cm)**
  - Histologie: adeno, adenosquameus of squameus
- **Wens tot behouden fertiliteit**
- Geen eerdere behandeling gehad (diagnostische conisatie of LEEP zijn toegestaan, maar voorkeur om met biopten diagnose te verkrijgen)
- **Leeftijd ≥18 en <40 jaar**
- WHO 0-2
- Adequate beenmergfunctie
- Adequate lever- en nierfunctie
- Baseline kwaliteit-van-leven vragenlijst ingevuld
- Mogelijkheid tot begrijpen patiëntinformatie en vragenlijsten
- **Toestemmen tot gebruik van anticonceptiva tot 1 jaar na de operatie**

Inclusie- en exclusiecriteria

Exclusie criteria

- **Patiënten met eerdere behandeling voor de huidige maligniteit (diagnostische conisatie of LEEP zijn WEL toegestaan, er moet minstens 2 cm tumor resteren bij inclusie**)
- Patienten die andere studiebehandelingen krijgen
- Andere maligniteiten waarvoor patiënten nog worden behandeld. WEL toegestaan:
  - Basaalcelcarcinoom van de huid
  - Maligniteit >2 jaar geleden curatief behandeld
- Bekende allergische reactie op paclitaxel of carboplatin.
- Zwangerschap of borstvoeding
- Bekende ongereguleerde actieve ziekte (bijv. actieve infectie, symptomatisch hartfalen, instabiele angina pectoris, psychiatrische ziektes die de medewerking beperken)

Studieopzet

Patienten

- Cervixcarcinoom FIGO 2018 stadium IB2 (≥2 cm tot <4 cm)
- Geen lymfkliermetastasen
- Leeftijd < 40
- Wens om fertiliteit te behouden

N=90

→

NACT:

- Carboplatin en paclitaxel
- Duur 9 weken:
  - Wekelijks: paclitaxel 80 mg/m2 + carboplatin AUC=2

OF

  - 1x per 3 weken: 175 mg/m2 paclitaxel + carboplatin AUC=6

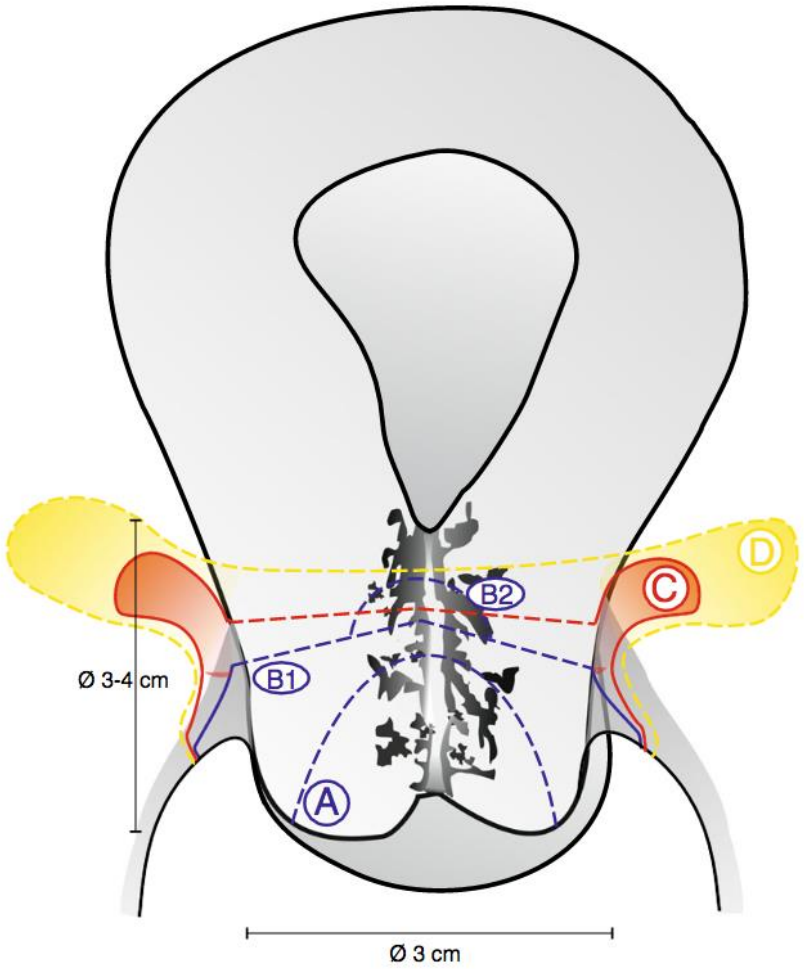


Fig. 1 Types of fertility-sparing surgery: *A* large cone, *B1* simple trachelectomy, *B2* endocervical loop, *C* vaginal radical trachelectomy and *D* abdominal radical trachelectomy or laparoscopic radical trachelectomy

Uitkomsten

Exploratieve uitkomsten

- Ovariële functie na NACT en FSS
- Kwaliteit van leven, seksualiteit, angsten en depressie
- Biomarker detectie:
  - Bloed: ctDNA HPV
  - Cervixuitstrijken: hrHPV en DNA methyleringsmarkers

Studieopzet

- Fase II, international, multicenter clinical trial
- Sponsor: Princess Margaret Consortium in Canada
- Delegated sponsor Nederland en Europa: Antoni van Leeuwenhoek
- Sample size: n=90
  - In Nederland n=40
  - Powerberekening op basis van verwachtingen:
    - 60% behoud functionele uterus na NACT + FSS
    - 30% suboptimale respons op NACT
    - 10% noodzaak tot adjuvante behandeling (hysterectomie of (chemo)radiatie)
- Duur: ± 4 jaar inclusie + 3 jaar follow-up

Geopende centra

Nederland

- AVL-NKI
- AmsterdamUMC
- Catharina Ziekenhuis
- LUMC
- MUMC+
- RadboudUMC
- UMCG

Canada

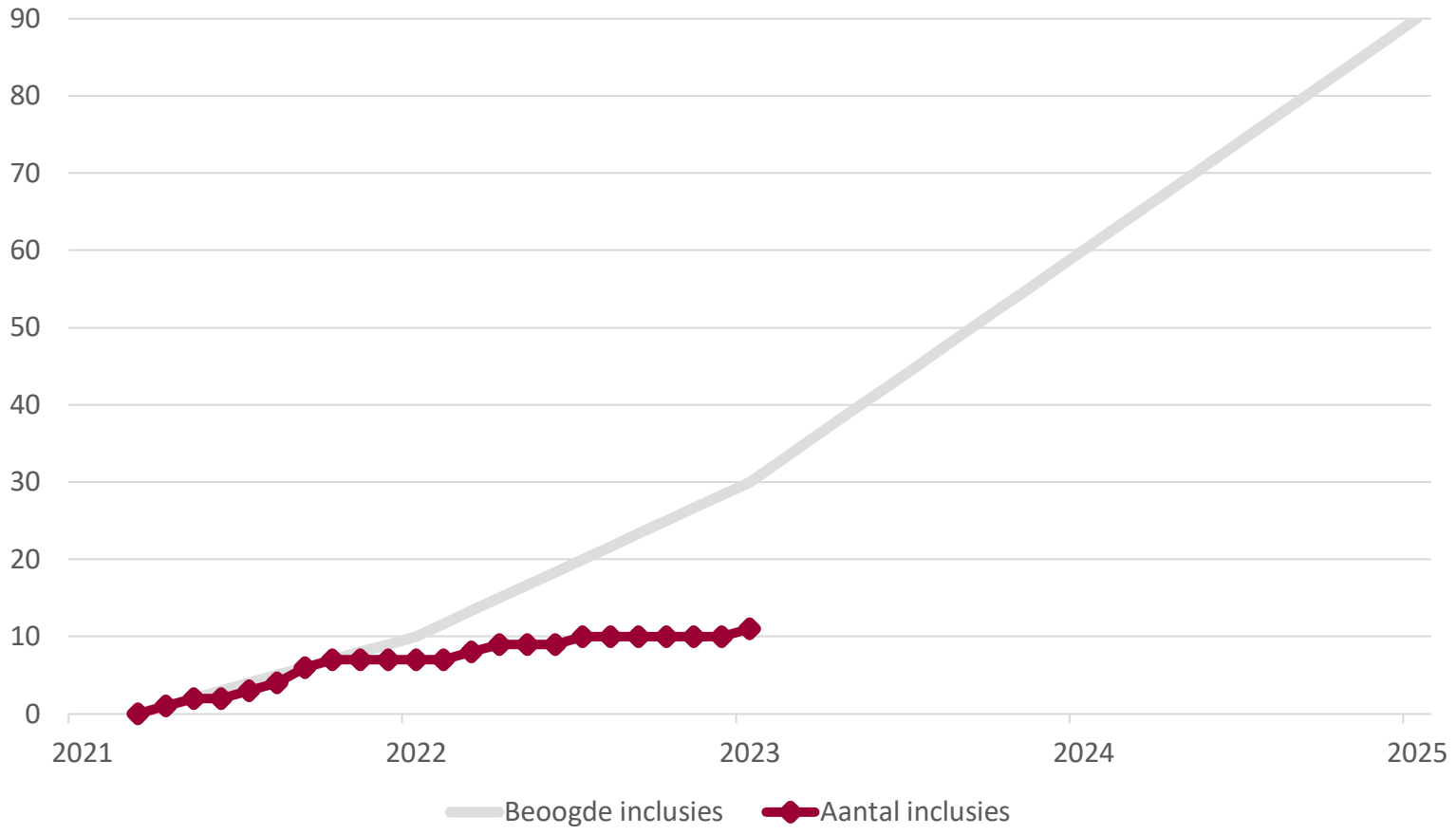
- BC Cancer –VCH (Vancouver)
- CHU de Quebec
- CHUM

VS

- MD Anderson (Texas)

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

Inclusies: 11



- AVL-NKI (NL): 6
- LUMC (NL): 1
- MUMC+ (NL): 1
- UMCG (NL): 1
- CHU de Québec(CA): 1
- BC Cancer – VCH(CA): 1

Vragen?

Contact: Nienke van Trommel
n.v.trommel@nki.nl of
CONTESSA.NEOCON@nki.nl

ANTONI VAN LEEUWENHOEK
NEDERLANDS KANKER INSTITUUT

Titel Studie: SPARC studie

Studie opzet & behandeling: Seksuele revalidatie na radiotherapie voor gynaecologische kanker: Vergelijking van een verpleegkundig begeleidings-programma versus standaard zorg, een multicenter RCT.

Primair eindpunt: Seksueel functioneren (FSFI)

Aantal geïncludeerde patiënten: 229

Duur van de inclusie: van 01-07-2018 tot en met 31-12-2021.

Resultaten van de primaire uitkomst (12 mnd) verwacht eind 2023

Reden van sluiting: benodigd aantal deelnemers bereikt om effect aan te kunnen tonen op 1 jaar na radiotherapiebehandeling *(resultaten verwacht in 2023)*

Publicaties: Artikel over opzet van de studie *(doi: 10.1186/s12885-021-08991-2)*

Geplande publicaties: (kosten)effectiviteit, psychologische mechanismen, langetermijn resultaten

Geplande substudies: Momenteel loopt data verzameling voor de lange termijn resultaten van de behandeling (op 24 maanden)

Titel Studie: ENGOT-cx8_GCT1015 Tisotumab Vedotin met bevacizumab, carboplatin of pembrolizumab fase Ib-II

Studie opzet & behandeling: in totaal 8 (!) opeenvolgende armen dosisescalatie-armen gevolgd door dosisexpansie-armen in zowel 1ste als 2de lijn bij gemetastaseerd cervixcarcinoom.

Primair eindpunt: respectievelijk toxiciteit en response rate

Aantal geïncludeerde patiënten: wisselend per arm,

Duur van de inclusie: Q1 – 2019 to last patient in arm H TV- carboplatin-pembrolizumab-bevacizumab December 2022

Reden van sluiting: bereiken geplande inclusie

Publicaties: presentaties ESMO, ESGO, IGCS en ASCO. Nog geen full papers.

Geplande publicaties:

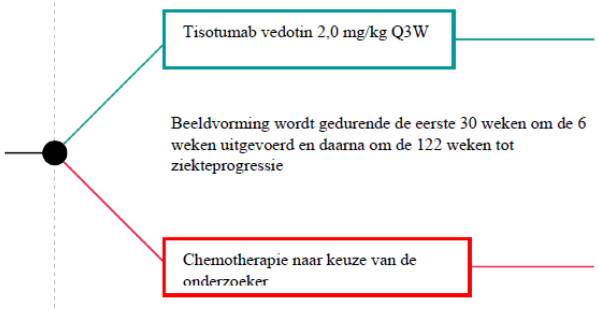
Geplande substudies:

Titel Studie: A Randomized, Open-Label, Phase 3 Trial of TisotumabVedotin vs Investigator's Choice Chemotherapy in Second-or Third-Line Recurrent or Metastatic Cervical Cancer

ENGOT-cx12/SGNTV-003/InnovaTV301/GOG3057

Studie opzet & behandeling:

Primair eindpunt: overall survival



Aantal geïncludeerde patiënten: 482

Duur van de inclusie: 15 maanden

September 2021 – December 2022

Reden van sluiting: bereiken geplande aantal deelnemers

--- veel eerder dan verwacht! ---

Publicaties: eerste analyse hopelijk 2024

Geplande publicaties:

Geplande substudies:

Titel Studie:
DICE: Mechanisms of psychological Distress In CErvical cancer patients and partners

Studie opzet & Behandeling:
Observationele prospectieve cohort studie

Primair eindpunt:
psychologische distress (angst; depressie; ervaren stress) gemeten met vragenlijsten en haarcortisol in een subsample

Benodigd aantal patiënten: 520 totaal patiënten; 116 voor haar en bloed

Aantal geïncludeerde patiënten per 10 jan 2023: 55

Deelnemende centra: Catherina, MUMC, Radboud UMC, UMCG, UMCU, Amhia

Nieuwe informatie

Ziekenhuizen geopend:

- MUMC
- UMCG

Voortgang inclusie

55 patiënten zijn geïncludeerd en 21 partners