

PRÜFPLAN

CAO/ARO/AIO-04

Prospektiv randomisierte, multizentrische Studie der Phase III:

**Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante
Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin im Vergleich zu
einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten
Chemotherapie mit 5-Fluorouracil beim lokal fortgeschrittenen
Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III**

Sponsor und Leiter der Studie: Prof. Dr. R. Sauer für die
German Rectal Cancer Study Group
Strahlenklinik
Universitätsklinikum Erlangen
Universitätsstr. 27
91054 Erlangen
Tel.: 09131/85-33405
Fax: 09131/85-39335

Protokollkomitee: D. Arnold, H. Becker, R. Fietkau, M. Flentje,
O. Gefeller, U. Graeven, W. Hohenberger, T.
Hothorn, T. Liersch, A. Neubauer, R. Raab,
C. Rödel, R. Sauer, L. Staib, A. Thiede, J.
Tschmelitsch, Ch. Wittekind

Studiensekretariat: Studiensekretariat der Strahlenklinik
Universitätsstr. 27
91054 Erlangen
Tel.: 09131/85-33968
Fax: 09131/85-39335

EUDRACT Nr.: 2006-002385-20
Prüfplancode: CAO/ARO/AIO-04
Prüfplanversion: Final 1.1 / 30.05.2006
redaktionelle Ergänzung: 04.09.2006

Vertraulichkeitshinweis:

Der Inhalt des Prüfplans ist vertraulich zu behandeln und darf ohne Zustimmung der Studienleitung weder mündlich noch schriftlich an Unbeteiligte weitergegeben werden.

Hauptverantwortliche Personen und Institutionen:

Sponsor und Leiter der Klinischen Prüfung:	Prof. Dr. R. Sauer Strahlenklinik Universitätsklinikum Erlangen Universitätsstr. 27 91054 Erlangen Tel.: 09131/85-33405 Fax: 09131/85-39335 sekretariat@strahlen.med.uni-erlangen.de
Studienkoordination / Studiensekretariat:	Priv.-Doz. Dr. C. Rödel Strahlenklinik Universitätsklinikum Erlangen Universitätsstr. 27 91054 Erlangen Tel. 09131/8533968 Fax: 09131/8539335 claus.roedel@strahlen.med.uni-erlangen.de
Protokollkomitee:	D. Arnold, H. Becker, R. Fietkau, M. Flentje, O. Gefeller, U. Graeven, W. Hohenberger, T. Hothorn, T. Liersch, A. Neubauer, R. Raab, C. Rödel, R. Sauer, L. Staib, A. Thiede, J. Tschmelitsch, Ch. Wittekind
Referenzzentren Chirurgie:	<p>Prof. Dr. H. Becker Klinik und Poliklinik für Allgemeinchirurgie Georg-August-Universität Göttingen Robert-Koch-Str. 40 37075 Göttingen Tel: 0551/398766 Fax: 0551/398758 info@chirurgie-goettingen.de</p> <p>Prof. Dr. W. Hohenberger Chirurgische Klinik Universitätsklinikum Erlangen Krankenhausstr. 12 91054 Erlangen Tel.: 09131/8533201 Fax: 09131/8536595 werner.hohenberger@chir.imed.uni-erlangen.de</p> <p>Prof. Dr. R. Raab Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie Klinikum Oldenburg GmbH Dr.-Eden-Str. 10 26133 Oldenburg Tel.: 0441/403-2254 Fax: 0441/403-2752 a-chirurgie@klinikum-oldenburg.de</p>

Referenzzentren Internistische Onkologie:	Priv.-Doz. Dr. U. Graeven Medizinische Klinik I Kliniken Maria Hilf GmbH Viersener Str. 450 41063 Mönchengladbach Tel.: 02161/892-2201 Fax: 02161/892-2202 graevenu@mariahilf.de
Referenzzentren Radiotherapie:	Prof. Dr. R. Fietkau Zentrum für Radiologie Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie Universitätsklinik Rostock Südring 75 18059 Rostock Tel: 0511/494-9001 Fax: 0511/494-9002 rainer.fietkau@med.uni-rostock.de Priv.-Doz. C. Rödel Strahlenklinik Universitätsklinikum Erlangen Universitätsstr. 27 91054 Erlangen Tel.: 09131/85-33405 Fax: 09131/85-39335 claus.roedel@strahlen.med.uni-erlangen.de
Referenzzentren Pathologie:	Prof. Dr. Ch. Wittekind Institut für Pathologie der Universität Leipzig Liebigstr. 26 04103 Leipzig Tel.: 0341/971500 Fax: 0341/9715009 wittc@medizin.uni-leipzig.de Prof. Dr. Th. Papadopoulos Institut für Pathologie Krankenhausstr. 8-10 91054 Erlangen Tel.: 09131/85-22287 Fax: 09131-24745 thomas.papadopoulos@patho.imed.uni-erlangen.de
Biometrie:	Prof. Dr. O. Gefeller, Dr. T. Hothorn Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie Waldstr. 6 91054 Erlangen Tel.: 09131/85-22750 Fax: 09131/85-22721 gefeller@rzmail.uni-erlangen.de

Monitoring:	WiSP GmbH Dr. Axel Hinke Heiko Sülberg Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH Karl-Benz-Str. 1 40764 Langenfeld Tel.: 02173/85313-0 Fax: 02173/85313-11 wisp.hinke@t-online.de
Teilnehmende Kliniken:	siehe Appendix

Genehmigung des Prüfplans

Leiter der Klinischen Prüfung
Prof. Dr. Rolf Sauer

Datum

Biometrie
Prof. Dr. O. Gefeller

Datum

Monitoring
Dr. Axel Hinke

Datum

Inhaltsverzeichnis

Hauptverantwortliche Personen und Institutionen:	2
Genehmigung des Prüfplans	5
Inhaltsverzeichnis	6
Studiensynopsis	8
Studienschema	14
1 Rationale und Fragestellung	16
1.1 Ausgangssituation.....	16
1.2 Stand des Wissens zur adjuvanten Therapie und operativen Therapie	17
1.2.1 Totale mesorektale Exzision und das Konzept der Kurzzeitvorbestrahlung	17
1.2.2 Ergebnisse der Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94 zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms	17
1.3 Standardbehandlung und wissenschaftliche Fragestellungen bei der Behandlung des Rektumkarzinoms	17
1.4 Fragestellung und Begründung des Studienkonzeptes	20
1.4.1 Stand des Wissens über die Prüfmedikation.....	20
2 Studienziele	23
2.1 Primäres Studienziel	23
2.2 Sekundäre Studienziele	23
3 Studiendesign	24
4 Teilnehmende Prüfzentren	24
5 Auswahl der Patienten	24
5.1 Einschlusskriterien	24
5.2 Ausschlusskriterien	25
6 Aufnahme in die Studie, Registrierung und Randomisation	26
7 Behandlungsplan	26
7.1 Chemotherapie	26
7.1.1 Beschreibung der Prüfmedikation:	27
7.1.2 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen	28
7.1.3 Behandlungsschema.....	29
7.1.4 Anweisungen zur Dosisanpassung	30
7.1.5 Begleittherapie	34
7.2 Strahlentherapie	35
7.3 Chirurgische Therapie.....	36
8 Klinische Untersuchungen	37
8.1 Untersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn	37
8.2 Untersuchungen innerhalb von 7 Tagen vor Therapiebeginn	37
8.3 Untersuchungen während der Radiochemotherapie.....	37
8.4 Präoperative Untersuchungen (innerhalb einer Woche vor Operation).....	38
8.5 Intraoperative Diagnostik	38
8.6 Studienpathologie	38
8.7 Beurteilung der postoperativen Morbidität	38
8.8 Untersuchungen während der adjuvanten Chemotherapie (am Tag 1 und zu Beginn jedes Kurses).....	38
8.9 Abschlussuntersuchungen	39
8.10 Follow-up Untersuchungen	39
9 Studienpathologie	39
10 Dauer der Studienteilnahme	39

11 Ermittlung der Sicherheit	40
11.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)/ Toxizität.....	40
11.2 Dokumentation und Bewertung unerwünschter Ereignisse.....	41
11.3 Schwerwiegende und unerwartete unerwünschte Ereignisse.....	41
11.4 Dokumentation und Meldung schwerwiegender unerwünschter oder schwerwiegender unerwarteter unerwünschter Ereignisse.....	42
12 Studienabbruch	43
13 Statistische Methoden	43
13.1 Zielgrößen und Hypothesen.....	43
13.2 Fallzahlplanung.....	45
13.3 Auswertungskollektive	46
13.4 Statistische Auswertung.....	47
13.4.1 Prüfung der Hauptfragestellung	47
13.4.2 Interimsanalysen	47
13.4.3 Explorative Auswertungen	48
13.4.4 Sicherheitsanalyse	48
13.4.5 Prognostische Faktoren	49
13.5 Analyseplan und Präsentation der Ergebnisse	49
14 Datenmanagement	50
15 Qualitätssicherung	51
15.1 Standardisierung.....	51
15.2 Monitoring /Source Data Verification.....	51
15.3 Audits.....	51
16 Ethische Grundlagen	51
17 Gesetzliche und administrative Regelungen	52
18 Unterschriften des Prüfzentrums	55
19 Literatur	56

Studiensynopsis

Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III	
Art der Studie	Phase-III-Studie
EUDRACT Nr.	2006-002385-20
Studienleitung	Prof. Dr. R. Sauer für die German Rectal Cancer Study Group
Studienziele	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsfreies Überleben <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • R0-Resektionsrate • Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren • Tumorregressionsgrading nach neoadjuvanter Therapie • Kumulative Inzidenz an Lokalrezidiven und Fernmetastasen • Gesamtüberleben • Akut- und Spättoxizität der Radio- und Chemotherapie nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 3.0 • Lebensqualität
Patientenzahl	Prüfarm: 600 Patienten Kontrollarm: 600 Patienten
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alter mindestens 18 Jahre, keine obere Altersgrenze 2. Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes primäres Rektumkarzinom bis 12 cm von der Anokutanlinie (gemessen mit einem starren Rektoskop), endosonographisch und/oder bildgebend (Spiral-CT, MRT) T3-4 oder N+ ohne synchrone Fernmetastasen 3. Keine Vorbehandlung außer primärer Anus praeter-Anlage (z.B. wegen drohendem Ileus) 4. ECOG-Status ≤ 2 (s. Anhang) 5. Ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten $> 3,5 \times 10^9/L$ Neutrophile $> 1,5 \times 10^9/L$ Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$

	<p>Hämoglobin > 10 g/dl</p> <p>6. Ausreichende Leberfunktion: Bilirubin < 2,0 mg/dl SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT < des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs</p> <p>7. Serumkreatinin < 1,5 mg/dl, Kreatinin-Clearance > 50 ml/min</p> <p>8. Patienten, die die Inhalte des Protokolls verstanden und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt haben.</p>
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere oder stillende Frauen 2. Gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage sind. 3. Zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch 4. Frühere Chemotherapie 5. Frühere Radiotherapie des Beckens 6. Gleichzeitige oder innerhalb von 4 Wochen liegende Teilnahme an einer anderen Studie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten. 7. Gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln 8. Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, sich protokollgerecht zu verhalten und behandeln sowie nachuntersuchen zu lassen. 9. Patienten mit unkontrollierten schwerwiegenden, körperlichen oder geistigen Erkrankungen, wie z.B.: <ul style="list-style-type: none"> - Instabile kardiale Erkrankung trotz medikamentöser Behandlung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn - Neurologische oder psychiatrische Störungen einschließlich Demenz und Anfallsleiden - Aktive, nicht-kontrollierbare Infektion oder Sepsis - Aktive disseminierte intravasale Gerinnungsstörung 10. Symptomatische periphere Neuropathie NCI-CTC AE Grad > 1 11. Patienten mit Zweitmalignomen mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut oder des Carcinoma in situ der Zervix, welche erfolgreich behandelt worden sind. Der Einschluss von Patienten mit anderen Tumoren, die erfolgreich behandelt wurden und innerhalb der letzten 5 Jahre nicht wieder aufgetreten sind, muss mit dem LKP diskutiert werden. 12. Chronische Diarrhoe (> NCI CTC AE-Grad 1) 13. Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen 14. Gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin und Analoga 15. Bekannte Defizienz der Dehydropyrimidinhydrogenase (DPD)

<p>Studienablauf</p>	<p>Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und bei Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung werden die Patienten in die Studie aufgenommen. Die Dosisberechnung erfolgt gemäß der nach dem tatsächlichen Gewicht berechneten Körperoberfläche (KOF). Nur falls die KOF über 2 m² beträgt, wird eine maximale KOF von 2 m² eingesetzt.</p> <p><u>Kontrollarm:</u> Präoperative simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil: Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy im Referenzpunkt nach ICRU-50 einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy ausgeführt.</p> <p>5-Fluorouracil: An den Tagen 1-5 und 29-33: 120h-Dauerinfusion mit 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1000 mg/m²/d.</p> <p>Intervall bis zur Operation 4-6 Wochen.</p> <p>Adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Operation:</p> <p>5-Fluorouracil: 500 mg/m² an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1-5) als i.v. Bolus über 2-5 Minuten. Wiederholung Tag 29, insgesamt 4 Kurse</p> <p><u>Prüfarm:</u> Präoperative simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin: Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy im Referenzpunkt nach ICRU-50 einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy ausgeführt.</p> <p>Oxaliplatin: 50 mg/m² i.v., an den Tagen 1, 8, 22 und 29 als 2h-Infusion in 500 ml Glukose 5%.</p> <p>5-Fluorouracil: 250 mg/m²/d Dauerinfusion, an den Tagen 1-14 und 22-35.</p> <p>Intervall bis zur Operation 4-6 Wochen.</p> <p>Adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Operation:</p> <p>Oxaliplatin: 100 mg/m² i.v. als 2h-Infusion in 500 ml</p>
----------------------	---

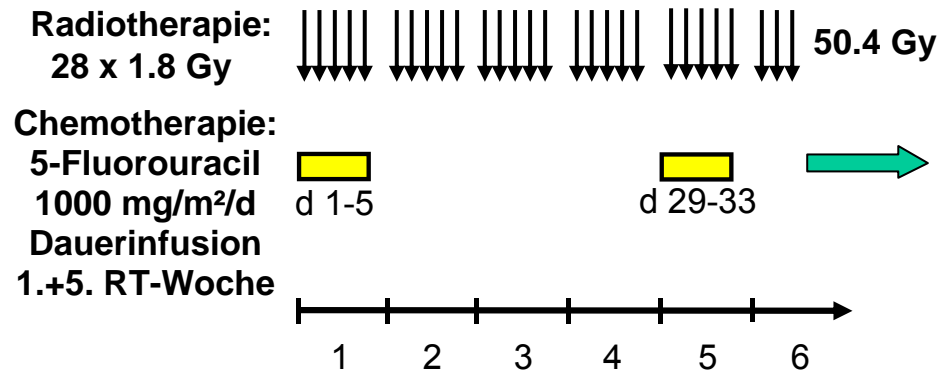
	<p style="text-align: center;">Glukose 5%, Tag 1</p> <p>Folinsäure: 400 mg/m² als 2h-Infusion, Tag 1 5-Fluorouracil: 2400 mg/m² als 46h-Infusion</p> <p>Wiederholung Tag 15, insgesamt 8 Kurse (entsprechend 16 Wochen)</p> <p>Die Behandlungsdauer beträgt demnach 30 bis 34 Wochen, an die sich eine Nachbeobachtungsphase nach den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft von 5 Jahren nach Abschluss der Therapie anschließt.</p>
Untersuchungen:	<p>Innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung • Anamnese • Begleiterkrankungen und Medikamente • Rektosigmoidoskopie mit einem starren Instrument mit Biopsie des Rektumtumors sowie Bestimmung der Entfernung des Tumorunterrandes von der Linea anocutanea. • Klinische Stadieneinteilung durch endoluminale Sonographie (möglichst vor Biopsie oder 10 Tage nach Biopsie, um eine falsch positive Lymphknotenbeurteilung zu vermeiden), falls nicht möglich, Stadieneinteilung durch Spiral-CT/MRT. • Koloskopie oder Kolondoppelkontrasteinlauf (bei unpassierbarer Tumorstenose wird dies postoperativ nachgeholt) zum Ausschluss eines Zweittumors im Kolon • Thoraxröntgen p.a./seitlich, bei suspektem Befund CT-Thorax • CT-Abdomen zum Ausschluss intraabdominaler Metastasen • Neurologische Eingangsuntersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnerven- und Reflexstatus) <p>Innerhalb von 7 Tagen vor Therapiebeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung einschließlich Messung von Körpergröße, Körpergewicht und Vitalzeichen (Blutdruck und Pulsfrequenz) • Beurteilung des Performance-Status nach ECOG-Skala (siehe Anhang) • Dokumentation der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und CR38 sowie der Kontinenz nach Wexner • EKG • Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin) • Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Biliubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)

	<ul style="list-style-type: none"> • Tumormarker CEA • Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) bei Frauen im gebärfähigen Alter <p>Untersuchungen während der Radiochemotherapie:</p> <p>Wöchentlich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Untersuchung • Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin) • Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP) • Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten <p>An Tag 8, 22 und Ende der RT (im Prüfarm)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neurologische Untersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnervenstatus) <p>Präoperative Untersuchungen (innerhalb einer Woche vor Operation):</p> <ul style="list-style-type: none"> • CT und evtl. Rektoskopie zur Beurteilung der bildmorphologischen und klinischen Tumorregression • Körperliche Untersuchung • Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin) • Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP) • EKG • Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten <p>Intraoperative Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intraoperatives Staging durch den Operateur, bei unvollständiger Koloskopie: intraoperative Palpation des Dickdarms zum Ausschluss weiterer Karzinome. • Biopsische Verifizierung von Läsionen, die auf Fernmetastasen oder nicht entfernbare Lymphknotenmetastasen verdächtig sind. • Bei tiefer anteriorer Resektion: makroskopische Ausmessung des aboralen Sicherheitsabstandes am frischen, nicht ausgedehnten Resektat. <p>Studienpathologie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Standardisierte pathohistologische Untersuchung des Tumorsektates hinsichtlich Histomorphologie des Tumors (Typing, Grading) und Tumorausdehnung (ypTNM, R-Klassifikation). • Tumorregressionsgrading nach Dworak • Beurteilung der Qualität der TME nach der Klassifikation des Medical Research Council (Quirke 1998)
--	---

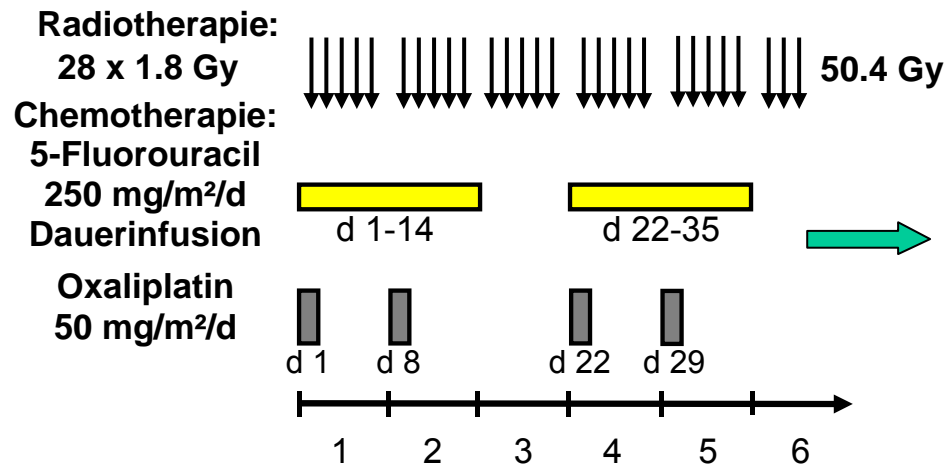
	<p>Beurteilung der postoperativen Morbidität: Postoperative Komplikationen werden bis 4 Wochen nach Operation (bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie) im Dokumentationsbogen erfasst.</p> <p>Untersuchungen während der adjuvanten Chemotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none">• Körperliche Untersuchung einschließlich ECOG-Performance Status und Gewicht• Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)• Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)• Neurologische Untersuchung im Prüfarm• Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten <p>Abschlussuntersuchungen: Nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie oder bei vorzeitigem Studienabbruch des Patienten werden folgende Untersuchungen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Körperliche Untersuchung einschließlich ECOG-Performance Status• Dokumentation der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und CR38 sowie der Kontinenz nach Wexner• Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)• Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)• Neurologische Untersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnerven- und Reflexstatus) im Prüfarm• Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten <p>Follow-up Untersuchungen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft für kolorektale Karzinome (Leitlinienempfehlung - Kolorektales Karzinom 2004)• Chronische Nebenwirkungen werden überdies 1, 3 und 5 Jahre nach Abschluss der Therapie erfasst.• Die Dokumentation der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und CR38 sowie der Kontinenz nach Wexner erfolgt 1, 3 und 5 Jahre nach Abschluss der Therapie (siehe Anhang)• Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen: Überlebensstatus, Körperliche Untersuchung, Tumorassessment, Nebenwirkungen.
--	--

Studienschema

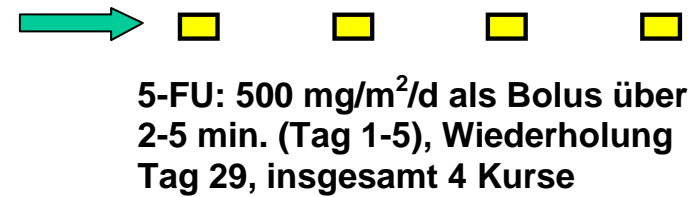
KONTROLL-ARM:



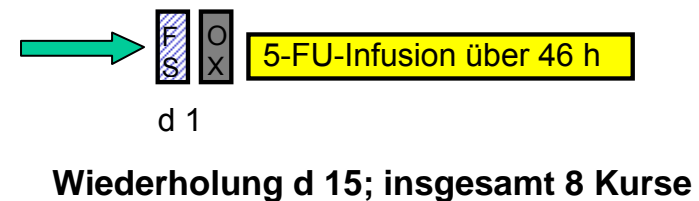
EXPERIMENTELLER ARM:



O
P
E
R
A
T
I
O
N



Folinsäure 400mg/m²; 2h-Infusion
Oxaliplatin 100mg/m²; 2h-Infusion
5-FU Infusion 2400 mg/m²; 46h-Infusion



Übersicht über die Untersuchungen

Untersuchung	Screening		Präoperative Radiochemotherapie						Operation		Adjuvante Chemotherapie	Abschluss-untersuchung	Follow-up ⁸	
	Tag -14 bis 0	Tag -7 bis 0	Tag 1	Tag 8	Tag 15	Tag 22	Tag 29	Ende RT + 1 Woche nach RT ⁴	Prä-operativ ⁵	Post-operativ ⁶	Tag 1 ⁷ und zu Beginn jedes Kurses			
Einverständniserklärung	X													
Anamnese	X													
Begleiterkrankungen/ Medikamente	X		Dokumentation von Veränderungen während der Studie											
Körpergewicht / -größe		X										X		
Körperl. Untersuchung		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kreislauf-Parameter (Blutdruck, Puls)		X								X		X		
EKG		X								X				
ECOG-Status		X										X	X	X
Lebensqualität		X											X	X
Hämatologie ¹		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Tumormarker CEA		X												
Klinische Chemie ²		X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
Rö-Thorax (bei suspektem Befund CT-Thorax)	X													
Tumorassessment	X									X				X
Endosonographie	X													
Rektosigmoidoskopie/ Koloskopie	X									X				
CT-Abdomen/Becken	X									X				
Unerwünschte Ereignisse/ Toxizitäten			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Neurolog. Untersuchung	X			X		X			X			X	X	X
Schwangerschaftstest ³		X												

- 1 Hämatologie: Hämoglobin, Erythrozyten, Thrombozyten, Leukozyten, Granulozyten
- 2 Klinische Chemie: Natrium, Kalium, Calcium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, GOT, GPT, LDH, Alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Albumin
- 3 Nur bei Frauen im gebärfähigen Alter
- 4 Nebenwirkungen, die bis eine Woche nach Ende der RCT nicht vergangen sind, werden weiterverfolgt.
- 5 innerhalb einer Woche vor Operation
- 6 Postoperative Komplikationen werden bis 4 Wochen nach Operation (bis zum Beginn der adjuvanten Therapie) erfasst
- 7 Nebenwirkungen werden während und nach den Kursen weiterverfolgt
- 8 Follow-up Untersuchungen erfolgen gemäß Leitlinien der Dt. Krebsgesellschaft

1 Rationale und Fragestellung

1.1 Ausgangssituation

Das kolorektale Karzinom ist die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache in Deutschland, etwa 50.000 Patienten erkranken jährlich in Deutschland neu an dieser Tumorentität. Die Inzidenz nimmt seit den siebziger Jahren zu. Etwa 40 % der kolorektalen Karzinome befinden sich im Enddarm. Wichtigste Behandlungsmaßnahme des Rektumkarzinoms ist die radikale (R0) Operation, die in frühen Stadien (d.h. pT1/pT2 pN0-Tumoren) die alleinige Therapieform darstellt. Ab UICC-Stadium II (pT3/pT4 pN0) nehmen allerdings die lokalen und systemischen Rückfallraten deutlich zu und machen adjuvante Therapiemaßnahmen nötig.

Die Häufigkeit lokoregionärer Rezidive wird von der Ausdehnung, der Lokalisation und der Biologie des Enddarmtumors, von der chirurgischen Operationstechnik, insbesondere der kunstgerechten Mesorektumexzision, sowie von der Durchführung und der Qualität adjuvanter Maßnahmen bestimmt. Unstrittig ist durch eine Vielzahl prospektiv randomisierter Studien sowie durch zwei kürzlich publizierte Metaanalysen [6, 10], dass die Radiotherapie, prä- oder postoperativ eingesetzt, zu einer signifikanten Reduzierung der lokoregionären Rezidivrate bei konventioneller Operation, d.h. bei einem Operationsverfahren, das die Prinzipien der Mesorektumexzision nicht oder nicht adäquat umsetzt, führt. Darüber hinaus ist durch randomisierte Studien belegt, dass die Hinzunahme einer 5-Fluorouracil-basierten Chemotherapie zur postoperativen Radiotherapie neben der Senkung der lokoregionären Rezidivrate auch eine Überlebensverbesserung bei Tumoren im UICC-Stadium II und III bewirkt [15, 26, 51]. Diese Daten bildeten die Grundlage der bisherigen Therapieempfehlungen der National Institutes of Health in den USA von 1990 und der Deutschen Krebsgesellschaft von 1999. Inwieweit auch eine alleinige präoperative Radiotherapie die Überlebensraten bei konventioneller Operation verbessert, ist umstritten: Die größte randomisierte Studie zu dieser Fragestellung (Swedish Rectal Cancer Trial, [49]) sowie eine Metaanalyse [6] konnten einen Überlebensvorteil zeigen, die Mehrzahl andere randomisierter Studien und eine weitere Metaanalyse aber nicht oder nur für Subgruppen [10].

Auch bei optimaler lokaler Tumorthherapie ist das Risiko für eine Fernmetastasierung beim Rektumkarzinom abhängig von der Tumorausdehnung (insbesondere dem Lymphknotenbefall) und weiteren Faktoren (z.B. Veneninvasion, Differenzierungsgrad) hoch. Eine Überlebensverbesserung konnte daher in der adjuvanten Situation erst durch Hinzunahme von (zumeist 6 Zyklen) einer 5-Fluorouracil-basierten Chemotherapie bei Patienten mit Tumoren im UICC-Stadium II und III erreicht werden. Randomisierte Studien zeigten hier insgesamt eine Überlegenheit von 5-FU-Dauerinfusionsprogrammen während der Radiotherapie. Die Rolle der 5-FU-basierten Chemotherapie simultan zu einer präoperativen Bestrahlung sowie die Rolle der adjuvanten Chemotherapie nach präoperativer Bestrahlung wurde in zwei prospektiven Studien (EORTC 22921; FFCD 9203) untersucht. Wesentliches Ergebnis beider Studien ist die signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die kombinierte präoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen präoperativen Bestrahlung (EORTC 22921: 8% versus 17%; FFCD 9203: 8% versus 16.5%). Dieser Vorteil hat sich in beiden Studien allerdings bislang nicht in einen signifikanten Überlebensvorteil übertragen [4].

1.2 Stand des Wissens zur adjuvanten Therapie und operativen Therapie

1.2.1 Totale mesorektale Exzision und das Konzept der Kurzzeitvorbestrahlung

Die Einführung und konsequente Umsetzung des Konzepts der totalen Mesorektumexzision (TME) senkt die lokoregionäre Rezidivrate entscheidend. Dies beweisen monozentrische Serien, aber auch flächendeckende Schulungsprogramme und der Vergleich moderner Studien, die einen alleinigen Chirurgie-Arm verwendeten, mit historischen Serien vor Einführung der TME [22]. Kontrovers wird daher diskutiert, ob bei adäquater TME eine zusätzliche Bestrahlung notwendig ist.

Diese Fragestellung war Gegenstand einer großen niederländischen Studie, die einen chirurgischen Kontrollarm mit alleiniger TME gegen eine zusätzliche präoperative Bestrahlung mit 5 x 5 Gy randomisierte. Die bislang publizierten 2-Jahres-Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate durch die präoperative Radiotherapie (2,4% versus 8,2% nach alleiniger TME, $p < 0.001$) [24]. Dieser Effekt war auch nach längerer Nachbeobachtungszeit nachweisbar: Die Lokalrezidivrate betrug nach 5 Jahren 11,4% bei alleiniger TME und konnte durch die zusätzliche präoperative RT signifikant auf 5,8% gesenkt werden ($p < 0.001$).

1.2.2 Ergebnisse der Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94 zur adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms

Die deutsche, multizentrische Phase-III-Studie zur *adjuvanten und neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III (CAO/ARO/AIO-94)* konnte im November 2002 mit mehr als 820 randomisierten Patienten aus 26 beteiligten Zentren abgeschlossen werden [40]. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 46 Monaten zeigt die Intent-to-treat-Analyse der Daten eine signifikante Reduzierung der Lokalrezidivrate im präoperativen RCT-Arm (6% nach fünf Jahren im Vergleich zu 13% im postoperativen RCT-Arm, $p=0.006$). Die Rate postoperativer Komplikationen war nach präoperativer RCT im Vergleich zur sofortigen Operation nicht erhöht, die akute und chronische Toxizität im präoperativen RCT-Arm im Vergleich zum Standardarm signifikant erniedrigt. Bei tiefsitzenden Tumoren, die der Chirurg vor Randomisation als exstirpationspflichtig eingeschätzt hatte, konnte die Rate sphinktererhaltender Operationsverfahren durch die Vorbehandlung im Vergleich zur sofortigen Operation verdoppelt werden (von 19% auf 39%, $p=0.004$). Somit zeigte sich in einer zu dieser Fragestellung weltweit einzigartigen Studie die Überlegenheit der präoperativen RCT im Vergleich zur adjuvanten RCT. Allerdings konnten in der CAO/ARO/AIO-94-Studie die wichtigsten Endpunkte, nämlich das krankheitsfreie Überleben und das Gesamtüberleben, durch die präoperative RCT nicht verbessert werden. Die Fernmetastasenrate betrug nach fünf Jahren in beiden Armen der CAO/ARO/AIO-94-Studie über 30%.

1.3 Standardbehandlung und wissenschaftliche Fragestellungen bei der Behandlung des Rektumkarzinoms

Durch die Daten der schwedischen, holländischen und deutschen Studien hat sich die präoperative RT/RCT als neuer Standard bei der Behandlung des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (UICC-Stadium II und III) durchgesetzt (DGVS

Konsensuskonferenz, Februar 2004 in Bochum)[43]. Als wichtigster Nachteil der präoperativen RT/RCT muss das potentielle „Overstaging“ und die daraus resultierende Überbehandlung von Patienten gewertet werden, bei denen fälschlicherweise ein wanddurchsetzender (T3) oder lymphknotenpositiver Tumor diagnostiziert wurde. Prinzipiell stehen zur präoperativen Diagnostik die klinische Untersuchung (Mason-Kriterien), die Endosonographie sowie die CT- und MRT-Untersuchung zur Verfügung. Grundlage der Beurteilung der T- und N-Kategorie bildet die Endosonographie, innovative Möglichkeiten zur Abschätzung der Tumorausdehnung, insbesondere im Bezug auf den zirkumferentiellen Resektionsrand, stellt die hoch auflösende Dünnschicht-MRT dar.

Prinzipiell stehen bei der präoperativen Bestrahlung zwei Fraktionierungsschemata zur Verfügung: Die Kurzzeitbestrahlung mit 5 x 5 Gy, gefolgt von einer sofortigen Operation, und die konventionell fraktionierte Radiotherapie mit oder ohne simultaner Chemotherapie und Operation sechs Wochen nach Abschluss der RT. Unstrittig ist, dass die präoperative Langzeit-RT zu einer deutlich ausgeprägteren Tumorschrumpfung führt. Für T4-Tumoren, T3-Tumoren mit knappem Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand (z.B. < 2mm in der MRT) und tiefsitzende Läsionen mit intendiertem Sphinktererhalt wird daher der präoperativen RCT der Vorzug vor der Kurzzeit-RT gegeben (DGVS Konsensuskonferenz, Februar 2004 in Bochum).

Aus den bisher geschilderten Studienergebnissen zur multimodalen Therapie des Rektumkarzinoms lassen sich drei wichtige wissenschaftliche Fragenkomplexe generieren:

- 1) Bedürfen alle Tumoren im UICC-Stadium II und III einer (neo-)adjuvanten Therapie oder kann diese risikoadaptiert erfolgen?
- 2) Welcher neoadjuvanten Therapieform ist der Vorzug zu geben: 5x5 Gy oder Langzeit-RCT?
- 3) Wie kann die systemische Komponente der multimodalen Therapie so verbessert werden, dass die Fernmetastasierung gesenkt und damit das Überleben verbessert wird?

Zu 1) Diese Fragestellung ergibt sich aus der Diskrepanz zwischen stadien- und tumorabhängig je unterschiedlichem Lokalrezidiv- oder Fernmetastasenrisiko und einer diese Unterschiede wenig differenzierenden, einheitlich empfohlenen RT/RCT für alle Rektumtumoren im UICC-Stadien II und III. So ist das Lokalrezidivrisiko bei pT3 pN0-Tumoren mit minimaler perirektaler Invasion (< 5mm) im mittleren und oberen Rektumdrittel und pathologisch bestätigter adäquater TME sicherlich gering [32]. Ebenso lassen die gepoolten Daten der amerikanischen Adjuvanzstudien vermuten, dass das Lokalrezidivrisiko für die Subgruppe von pT1/2 pN+ Tumoren gering ist, obwohl diese dem UICC-Stadium III zuzurechnen sind [21]. Eine risikoadaptierte „Differentialindikation“ zur RT/RCT aufgrund dieser Daten ist allerdings in der Praxis und flächendeckend schwierig durchzuführen, da klinische Stagingmaßnahmen bezüglich der Festlegung der T- und N-Kategorie erheblichen interindividuellen Schwankungen und Unsicherheiten unterliegen. Die MERCURY-Studiengruppe in England hat gleichwohl eine Studie zum Rektumkarzinom aufgelegt, die auf Grundlage der hoch auflösenden Dünnschicht-MRT eine Risikostratifizierung vornimmt.

Zu 2) Für die präoperativen RT stehen zwei gut etablierte Fraktionierungsschemata Verfügung: Die Kurzzeit-Radiotherapie mit 5 x 5 Gy, gefolgt von sofortiger Operation, die sich vor allem in Schweden und Holland durchgesetzt hat, sowie die konventionell fraktionierte Radiotherapie, die insbesondere in Frankreich, Italien, Spanien, den USA und weiten Teilen Deutschlands bevorzugt wird. Welches Schema wann zu bevorzugen ist, wird national und international kontrovers diskutiert. Bislang fehlten vergleichende Studien. Eine kürzlich publizierte polnische Studie hat nun erste wichtige Daten geliefert [5]. Danach konnten durch die präoperative RCT ein signifikant ausgeprägteres Tumor-„Downsizing“ erreicht sowie die Rate inkompletter (R1) Resektionen signifikant verringert werden. Der Prozentsatz sphinktererhaltender Operationen war im Vergleich zur Kurzzeit-RT jedoch nicht erhöht. Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass die intraoperative Entscheidung des Chirurgen bezüglich Sphinktererhalt offensichtlich wesentlich durch die prätherapeutische Tumorausdehnung bestimmt war. Wie in einen ausführlichen Kommentar zu dieser Studie erörtert [38], hält unsere Studiengruppe einen erneuten randomisierten Vergleich beider Fraktionierungsschemata als wissenschaftliche Fragestellung für nicht sinnvoll, da insbesondere bei lokal fortgeschrittenen Tumoren und solchen im unteren Rektumdrittel vielerorts der RCT der Vorzug gegeben wird, eine Randomisierung beider Schemata also allenfalls für Subgruppen von Rektumtumoren möglich wäre. Ähnlich wie der Chirurg für die Operation des Rektumkarzinoms unterschiedlich radikale Techniken verwendet - von der lokalen Exzision über die Resektion und Exstirpation bis zur Exenteration - hat auch der Radioonkologe ein Armamentarium zur Verfügung, das den Verzicht auf eine RT bei frühen Tumoren, die alleinige RT mit 5 x 5 Gy bei Tumoren, die nicht notwendig einer deutlichen Verkleinerung bedürfen, und die Langzeit-RCT bei weiter fortgeschrittenen Tumoren umfasst.

Zu 3) Von den drei klassischen Säulen der Therapie des Rektumkarzinoms waren in der Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94 zwei weitgehend optimiert, nämlich die Chirurgie durch die obligate Durchführung einer TME und die Radiotherapie durch eine optimierte Bestrahlungsplanung und Fraktionierung. Die Lokalrezidivrate von nur 6% im präoperativen Arm ist im Rahmen einer multizentrischen Studie nach unserer Ansicht nicht oder nicht mehr wesentlich reduzierbar. Eine weitere Verbesserung der krankheitsfreien Überlebensraten beim Rektumkarzinom ist in erster Linie durch den Einsatz einer systemisch effektiveren Chemotherapie zu erwarten. Unsere Studiengruppe hat daher entschieden, diese wichtige Fragestellung zum Gegenstand der CAO/ARO/AIO-94-Nachfolgestudie zu machen. In den letzten Jahren wurden mehrere neue Zytostatika entwickelt, die in präklinischen und klinischen Untersuchungen eine vielversprechende Aktivität beim kolorektalen Karzinom zeigten. Die aktivsten und klinisch derzeit am besten evaluierten Substanzen sind Oxaliplatin und Irinotecan. Da unsere Studiengruppe bislang Erfahrungen vor allem mit Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU (oder Capecitabine) und präoperativer Radiotherapie gesammelt hat, soll auf die Besprechung von Irinotecan in diesem Kontext verzichtet werden. Überdies zeigten sich in Studien zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms irinotecanhaltige Schemata den Standardtherapieschemata mit 5-FU/Folinsäure nicht überlegen (CALGB-Studie C89993, PETACC-3-Studie).

1.4 Fragestellung und Begründung des Studienkonzeptes

1.4.1 Stand des Wissens über die Prüfmedikation

Oxaliplatin als Monotherapie und kombiniert mit 5-Fluorouracil/Leukovorin oder Capecitabin beim kolorektalen Karzinom

Oxaliplatin ist ein neues Diaminocyclohexan-Platin-Derivat mit einem dem Cisplatin sehr ähnlichen molekularen Wirkungsmechanismus: Beide Verbindungen bilden DNA-Addukte bzw. DNA-Quervernetzungen innerhalb eines DNA-Stranges aus. Oxaliplatin wies in präklinischen In-Vitro-Testungen an 18 humanen und murinen Tumorzelllinien bei fehlender Kreuzresistenz eine höhere Effektivität als Cisplatin auf [34].

In zwei Phase-I-Studien wurden als maximal tolerable Dosis (MTD) 180-200 mg/m², q 3 Wochen, für Oxaliplatin ermittelt [9, 31]. Die dosislimitierende Toxizität ist eine kumulative, meist reversible periphere sensorische Neuropathie. Diese ist charakterisiert durch eine distal betonte Dys- bzw. Parästhesie, welche unter Kälteeinwirkung ausgelöst werden kann. Die kritische kumulative Dosis für die Induktion einer Neuropathie dürfte sich um 850 bis 1000 mg/m² bewegen und scheint zudem von der Infusionsgeschwindigkeit abhängig zu sein. Als empfohlene Dosierung für Phase-II-Studien wurden 130 mg/m², q 3 Wochen festgelegt. Andere Toxizitäten betreffen die akute Nausea/Emesis, welche bis 48 Stunden nach intravenöser Applikation andauert. Im Gegensatz zu Cisplatin wurden bislang keine Oto- oder Nierentoxizitäten beobachtet. Als Einzelsubstanz zeigte Oxaliplatin in der Therapie vorbehandelter Patienten mit kolorektalem Karzinom Ansprechraten von 10% und bei nicht vorbehandelten Patienten von 27% [29].

Die Beobachtung synergistischer antiproliferativer Effekte zwischen Oxaliplatin und 5-FU bei der in-vitro-Testung verschiedener Zellsysteme, u.a. auch bei Kolonkarzinom-Zelllinien [36], führte zu Phase-II-Studien mit dieser Kombination bei Patienten mit metastasierten kolorektalen Adenokarzinomen. Die Kombination von 5-FU, Leukovorin und Oxaliplatin erbrachte Ansprechraten von bis zu 67% [11]. Eine randomisierte Phase-III-Studie zur Erstbehandlung metastasierter Patienten mit kolorektalem Karzinom, bei der 5-FU, Leukovorin mit oder ohne Oxaliplatin verglichen wurden, demonstrierte die Überlegenheit der Dreierkombination mit einer Ansprechrate von 53% gegenüber 16% für 5-FU und Leukovorin alleine [18]. Eindrucksvolle Resultate lieferten ferner Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie mit Oxaliplatin und 5-FU/Leukovorin bei primär inoperablen Lebermetastasen. Etwa ein Drittel dieser Patienten konnte nach Vorbehandlung mit 5-FU/LV/Oxaliplatin radikal (R0) operiert werden, und 50% dieser Patienten waren nach 5 Jahren noch am Leben [17].

Wegen ihrer hervorragenden Ansprechraten wurde die Kombination von 5-FU, Folinsäure und Oxaliplatin kürzlich ebenfalls in der adjuvanten Situation beim Kolonkarzinom im Stadium II und III getestet (sog. MOSAIC-Studie). Diese große randomisierte Studie mit 2246 Patienten verglich eine adjuvante Chemotherapie bestehend aus 5-FU/Folinsäure mit dem sog. FOLFOX 4 Schema (5-FU/Folinsäure + Oxaliplatin 85 mg/qm alle 2 Wochen über 12 Zyklen). Nach 3 Jahren zeigte sich im krankheitsfreien Überleben eine signifikante Überlegenheit für die Chemotherapie mit Oxaliplatin (78.2% vs. 72.9%, p=0.002) [2]. Diese Kombination ist daher für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen

und wird im aktuellen Konsensus der DGVS (Februar 2004, Bochum) für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im UICC-Stadium III empfohlen.

Simultane Radiochemotherapie mit 5-FU oder Capecitabin und Oxaliplatin

Mittlerweile liegen auch erste Resultate zu einer präoperativen Radiotherapie mit simultaner Applikation von 5-FU/LV oder Capecitabin mit Oxaliplatin vor, die die prinzipielle Durchführbarkeit dieses intensivierten Kombinationregimes bestätigen. Bei guter Verträglichkeit konnten nach neoadjuvanter Radiochemotherapie mit diesem Regimen histopathologisch bestätigte komplette Remissionsraten bis 29% erreicht werden (Tabelle 1).

Tabelle 1 : Phase-II-Studien zur präoperativen Radiochemotherapie mit 5-FU/Capecitabin und Oxaliplatin.

Serie	N	RCT-Schema	Toxizität	pCR-Rate
Rödel et al. [37]	26	Präop. RT: 1.8 Gy bis 50.4 Gy Capecitabin 825 mg/m ² bid 1-14 und 22-35 Oxaliplatin 50 mg/m ² /d d 1,8 und 22,29	Grad 3 Diarrhoe 8%	19 %
Gerard et al. [16]	40	Präop. RT: 1.8 Gy bis 50.4 Gy 5-FU 350 mg/m ² /d, LV 100 mg/m ² /d 1. und 5. Woche der RT Oxaliplatin 130 mg/m ² /d d 1 und 29	Grad 3/4 Diarrhoe 7.5% Grad 3 Fatigue 7.5% Grade 4 Proktitis 5%	15%
Carraro et al. [7]	22	Präop. RT: 1.8 Gy bis 50.4 Gy 5-FU 375 mg/m ² /d, LV 20 mg/m ² /d, Oxaliplatin 25 mg/m ² /d d 1-4 und 22-25; Oxaliplatin 50 mg/m ² /d d 15 der RT; ein weitere Zyklus 5-FU, LV, Oxaliplatin 4 Wochen nach RT, Operation 4 weitere Wochen danach	Grad 4 Leukopenie 4,5 % Grad 3 Diarrhoe 27% Grad 3 Leukopenie 4 %	25 %
Glynn-Jones et al. [19]	52	Präop. RT: 1.8 Gy bis 45 Gy Capecitabin 650 mg/m ² bid während der RT Oxaliplatin 130 mg/m ² /d d 1 und 29	Grad 3/4 Diarrhoe 6% Grad 3/4 Lethargie 3%	21%
Duck et al. [14]	37	Präop. RT: 1.8 Gy bis 45 Gy Capecitabin 825 mg/m ² bid Montag bis Freitag während der RT Oxaliplatin 50 mg/m ² /d wöchentlich für 5 Wo.	Grad 3/4 Diarrhoe 22%	6%
Alonso et al. [1]	53	Präop. RT: 1.8 Gy bis 50.4 Gy 5-FU 200 mg/m ² /d d1-5 während der RT Oxaliplatin 60 mg/m ² /d1 wöchentlich Adjuvant: 5-FU/LV 4 Zyklen	Grad 3 Diarrhoe 7,5% Grad 4 Herzinfarkt 2%	23%
Casado et al. [8]	43	Präop. RT: 1.8 Gy bis 50.4 Gy Raltitrexed 3 mg/m ² /d und Oxaliplatin 130 mg/m ² /d alle 21 Tage plus 3 adjuvante Zyklen	Grad 3/4 Diarrhoe 7% Grad 3 Neutropenie 7%	18%
Tucci et al. [50]	16	Präop. RT: 1.8 Gy bis 54 Gy Capecitabin 825 mg/m ² bid d1 bis 40 Oxaliplatin 60 mg/m ² /d d1,15,29	Grad 3 Diarrhoe 21%	29%
Aschele et al. [3]	25	Präop. RT: 1.8 Gy bis 50.4 Gy 5-FU 225 mg/m ² /d während der RT Oxaliplatin 60 mg/m ² /d1 wöchentlich	Grad 3 Diarrhoe 16% Grad 2 Neurotoxizität 12%	28%
Sebag-Montefiore et al. [48]		Präop. RT: 1.8 Gy bis 45 Gy 5-FU 350 mg/m ² /d, LV 20 mg/m ² /d 1. und 5. Woche der RT Oxaliplatin 130 mg/m ² /d d 2 und 30	Grad 3 Diarrhoe 21%	11%

In einer kürzlich abgeschlossenen Phase-I/II-Studie zur präoperativen RCT mit Capecitabin und Oxaliplatin konnte unsere Studiengruppe zeigen, dass bei einer

fixen Dosierung von 1650 mg/m² Capecitabin an den Tagen 1-14 sowie 22-35 der RT (1.8 Gy bis 50.4 Gy) die MTD von Oxaliplatin (appliziert an den Tagen 1 und 8 sowie 22 und 29) 60 mg/m² betrug [37]. Mit der empfohlenen Dosierung von 50 mg/m² Oxaliplatin wurden 26 weitere Patienten behandelt. Die Nebenwirkungsrate dieser Kombination aus RT, Capecitabin und Oxaliplatin war gering (Diarrhoe-Grad-3: 8%, keine hämatologische Toxizität > Grad 2). Die Rate an histopathologisch bestätigten kompletten Remissionen betrug 19%. Verglichen mit den Ergebnissen der präoperativen RCT mit 5-FU im Rahmen der CAO/ARO/AIO-94-Studie zeigt sich hier eine Verdopplung der kompletten Ansprechrate (9% versus 19%). Dieses Konzept wurde als multizentrische Phase-II-Studie an 11 Zentren getestet, wobei neben der präoperativen RCT mit Capecitabin und Oxaliplatin in den oben genannten Dosierungen auch die Verträglichkeit und Durchführbarkeit von vier weiteren adjuvanten Kursen mit Oxaliplatin (130 mg/m²/d1) und Capecitabin (2000 mg/m²/d1-14, 7 Tage Pause) getestet wurden. Erste Ergebnisse dieser Phase-II-Studie belegen die gute Verträglichkeit (Grad 3 Diarrhoe 14%) und Wirksamkeit (pCR-Rate: 15%) der präoperativen Radiochemotherapie. Die 4 postoperativen Chemotherapiezyklen konnten allerdings nur bei 58% aller Patienten volldosiert verabreicht werden[41].

Für die aktuelle Phase-III-Studie haben wir – analog der oben erwähnten eigenen Phase-II-Studie - für die präoperative Radiochemotherapie eine simultane Dauerinfusion von 5-FU (250 mg/m²/Tag) über jeweils 14 Tage mit einmal wöchentlicher Oxaliplatingabe (50 mg/m²) während der 1. und 2. sowie 4. und 5. Woche der Radiotherapie (mit einer Chemotherapiepause in der 3. RT-Woche) gewählt. Infusionales 5-Fluorouracil kommt an Stelle von Capecitabin zum Einsatz, da für letzteres die Äquivalenz zum infusionalen 5-FU für die Radiochemotherapie des Rektumkarzinom noch nicht bewiesen ist und in aktuell laufenden Studien erst untersucht wird (Mannheimer Rektumkarzinomstudie, amerikanische NSABP R-04). Für die adjuvante Chemotherapie kommt ein modifiziertes FOLFOX-6 Schema zum Einsatz, wie es auch die aktuellen amerikanischen Studien, z.B. INT NO147 oder NSABP C-08 benutzen [30].

Zusammenfassend soll mit der hier vorgelegten multizentrischen, prospektiv randomisierten Studie der Phase III die Effektivität einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie unter Einsatz der Substanzen 5-Fluorouracil (+ Folinsäure nur für die adjuvanten Chemotherapie) und Oxaliplatin beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III im Vergleich zu der präoperativen Standard-Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil hinsichtlich einer potentiellen Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens getestet werden. Den Hintergrund zur Wahl dieser Chemotherapie-Kombination bilden die in der palliativen Situation eindrucksvoll steigenden Remissionshäufigkeiten durch die Hinzunahme von Oxaliplatin zu einer Chemotherapie mit 5-FU/Folinsäure sowie die Überlegenheit dieser Kombination als adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom im UICC-Stadium II und III. Dem potentiellen Nutzen der Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch den Einsatz dieser Chemotherapeutika steht als Risiko eine erhöhte, insbesondere Akuttoxizität gegenüber. Diese ist allerdings aufgrund unserer Erfahrungen im Rahmen von Phase-I/II-Studien sowie durch Erkenntnisse aus der erwähnten Phase-III-Studie beim Kolonkarzinom (MOSAIC) einschätzbar. Außerdem gewährleisten detaillierte Dosismodifikationsvorgaben ein frühzeitiges Anpassen der Dosierung entsprechend der aufgetretenen Toxizitäten.

2 Studienziele

2.1 Primäres Studienziel

Hauptzielgröße ist das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren. Als Ereignis gewertet wird dabei jedes Auftreten von Fernmetastasen ab Einschluss des Patienten in die Studie, jede R2-Resektion des Primärtumors nach präoperativer Therapie sowie jedes lokoregionäre Rezidiv nach einer R0/R1-Resektion. Eine R1-Resektion wird deshalb nicht als Ereignis für das krankheitsfreie Überleben gewertet, da sich klinisch nicht nach jeder R1-Resektion tatsächlich auch ein lokoregionäres Rezidiv entwickelt. Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren - anstatt des bislang für Phase-III-Studien üblichen Endpunktes Gesamtüberleben nach 5 Jahren - wird gewählt, da in einer Meta-Analyse an 20.898 Patienten aus 18 randomisierten Studien zum kolorektalen Karzinom gezeigt werden konnte, dass das krankheitsfreie Überleben nach 3 Jahren hochsignifikant mit dem 5-Jahres-Gesamtüberleben korrelierte [39]. Dieser zeitlich frühere Endpunkt erlaubt ein schnelleres Umsetzen von Studienresultaten in die klinische Praxis und wurde daher auch schon von der amerikanischen FDA-Behörde als Endpunkt für Phase-III-Studien akzeptiert. Sollte sich durch die neue Chemotherapie-Kombination eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber der Standard-Chemotherapie zeigen, wird dieser Prüfarm als neue Standardtherapie bei der Behandlung des fortgeschrittenen Rektumkarzinoms empfohlen werden.

Nach den Analysen der abgeschlossenen Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94 wurde für die präoperative Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU ein krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren von 75% und nach 5 Jahren von 69% errechnet. Die neue Chemotherapie-Kombination könnte nach den Daten der MOSAIC-Studie beim Kolonkarzinom eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren in einer Größenordnung von 5-8% bewirken [2]. Um also eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren von 75% auf 82% bei einer Macht von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% zu belegen, werden ca. 1200 Patienten benötigt. Diesbezüglich wird auf den Teil „Statistische Methoden“ verwiesen.

2.2 Sekundäre Studienziele

- R0-Resektionsrate
- Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren
- Tumorregressionsgrading nach neoadjuvanter Therapie
- Kumulative Inzidenz an Lokalrezidiven und Fernmetastasen
- Gesamtüberleben
- Akut- und Spättoxizität der Radio- und Chemotherapie nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 3.0
- Lebensqualität

3 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine offene, multizentrische, prospektiv randomisierte Studie der Phase III. 1200 Patienten sollen insgesamt rekrutiert werden. In den Prüfarm und in den Kontrollarm sollen je 600 Patienten rekrutiert werden. Es werden voraussichtlich 40 Zentren in Deutschland und mehrere Zentren in Österreich an der Studie teilnehmen. Jedes Zentrum sollte im geplanten Zeitraum mindestens 30 Patienten aufnehmen können. Aus den Erfahrungen der Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94 ist das Erreichen dieser Patientenzahlen realistisch, da die teilnehmende Zentrenzahl noch weiter ausgebaut werden konnte. Den Kontrollarm bildet der beste Arm der Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94, also die präoperative Radiochemotherapie mit 5-FU, gefolgt von Operation und vier adjuvanten Chemotherapie-Zyklen mit 5-FU. Den Prüfarm bildet die präoperative Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin, gefolgt von Operation und 4 Zyklen adjuvanter Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Folsäure und Oxaliplatin.

Die Randomisierung erfolgt bei Aufnahme in die Studie anhand von Randomisierungslisten mit Blockbildung nach dem Stratifizierungsmerkmal Zentrum, T1-3 vs. T4, N0 vs. N+.

Zeitplan

Voraussichtlicher Beginn der Studie (Einschluss des 1. Patienten):	Q III 2006
Rekrutierung der Patienten (N = 1200):	3 Jahre
Dauer der Studie pro Patient:	30 bis 34 Wochen bis zum Abschluss der adjuvanten Chemotherapie
Nachbeobachtung:	5 Jahre
Voraussichtliches Ende der Studie (ohne Nachbeobachtungsphase):	Q III 2009
Voraussichtliches Ende der Studie (inklusive Nachbeobachtungsphase):	Q III 2014
Geschätzte Dauer der Auswertung bis Publikation:	Q IV 2014

4 Teilnehmende Prüfzentren

Siehe Liste in Appendix

5 Auswahl der Patienten

5.1 Einschlusskriterien

Patienten, die **alle** folgenden Kriterien erfüllen, können in die Studie aufgenommen werden:

1. Alter mindestens 18 Jahre, keine obere Altersgrenze
2. Histologisch gesichertes, fortgeschrittenes primäres Rektumkarzinom bis 12 cm von der Anokutanlinie (gemessen mit einem starren Rektoskop), endosonographisch und/oder bildgebend (Spiral-CT, MRT) T3-4 oder N+ ohne synchrone Fernmetastasen

3. Keine Vorbehandlung außer primärer Anus praeter-Anlage (z.B. wegen drohendem Ileus)
4. ECOG-Status ≤ 2 (s. Anhang)
5. Ausreichende Knochenmarkfunktion:
Leukozyten $> 3,5 \times 10^9/L$
Neutrophile $> 1,5 \times 10^9/L$
Thrombozyten $> 100 \times 10^9/L$
Hämoglobin $> 10 \text{ g/dl}$
6. Ausreichende Leberfunktion:
Bilirubin $< 2,0 \text{ mg/dl}$
SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT $<$ des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs
7. Serumkreatinin $< 1,5 \text{ mg/dl}$, Kreatinin-Clearance $> 50 \text{ ml/min}$
8. Patienten, die die Inhalte des Protokolls verstanden und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt haben.

5.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die **eines** der folgenden Kriterien aufweisen, sind von der klinischen Prüfung auszuschließen:

1. Schwangere oder stillende Frauen
2. Gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage sind.
3. Zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch
4. Frühere Chemotherapie
5. Frühere Radiotherapie des Beckens
6. Gleichzeitige oder innerhalb von 4 Wochen liegende Teilnahme an einer anderen Studie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten.
7. Gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln
8. Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, sich protokollgerecht zu verhalten und behandeln sowie nachuntersuchen zu lassen.
9. Patienten mit unkontrollierten schwerwiegenden, körperlichen oder geistigen Erkrankungen, wie z.B.:
 - Instabile kardiale Erkrankung trotz medikamentöser Behandlung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn
 - Neurologische oder psychiatrische Störungen einschließlich Demenz und Anfallsleiden
 - Aktive, nicht-kontrollierbare Infektion oder Sepsis
 - Aktive disseminierte intravasale Gerinnungsstörung
10. Symptomatische periphere Neuropathie NCI-CTC AE Grad > 1
11. Patienten mit Zweitmalignomen mit Ausnahme des Basalzellkarzinoms der Haut oder des Carcinoma in situ der Zervix, welche erfolgreich behandelt worden sind. Der Einschluss von Patienten mit anderen Tumoren, die erfolgreich behandelt wurden und innerhalb der letzten 5 Jahre nicht wieder aufgetreten sind, muss mit dem LKP diskutiert werden.
12. Chronische Diarrhoe ($>$ NCI CTC AE-Grad 1)
13. Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen
14. Gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin und Analoga
15. Bekannte Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD)

6 Aufnahme in die Studie, Registrierung und Randomisation

Für die Rekrutierung wird in jedem Zentrum ein Logbuch mit einer Liste aller Patienten, die die Auswahlkriterien erfüllen eingerichtet. Gründe für eine Nichtaufnahme sind dort zu dokumentieren. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und bei Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung werden die Patienten in die Studie aufgenommen. Bitte faxen Sie das ausgefüllte Rekrutierungsformular an:

Prof. Dr. O. Gefeller, Dr. T. Hothorn
Lehrstuhl für Biometrie und Epidemiologie
Waldstr. 6
91054 Erlangen
Tel.: 09131/85-22750
Fax: 09131/85-22721
gefeller@rzmail.uni-erlangen.de

Folgende Informationen sind auf dem Rekrutierungsformular einzutragen:

- Bezeichnung und Anschrift des Studienzentrums
- Name, Telefon- und Faxanschluss sowie Zeiten der Erreichbarkeit des Prüfarztes/Ansprechpartners
- Verschlüsselungskode des Patienten
- Geburtsjahr und Geschlecht des Patienten
- Datum der Einverständniserklärung
- Bestätigung, dass alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt sind
- Datum des geplanten Behandlungsbeginns

Die Patienten-Nummer und die Zuordnung des Patienten in die Therapiegruppe wird dem Prüfarzt per Fax innerhalb von 24 Stunden nach Eingang des Rekrutierungsformulars mitgeteilt. Mit der Therapie sollte innerhalb von 48 Stunden nach Studieneinschluss begonnen werden.

7 Behandlungsplan

7.1 Chemotherapie

Das Behandlungsregime beschreibt lediglich eine Behandlung nach Wirkstoff und erlaubt verschiedene Kombinationen der im Verkehr befindlichen Präparate, die gemäß örtlicher klinischer Praxis an den Prüfstellen verwendet werden. **Sämtliche Präparate, die unter den jeweiligen ATC-Code fallen, können verwendet werden.**

Die Prüfmedikation ist für die Behandlung des kolorektalen Karzinoms zugelassen und wird nicht frei gestellt. Die Bestellung und Verwaltung der Prüfmedikation liegt in der Verantwortung der jeweiligen Prüfzentren.

Im Folgenden werden **exemplarisch** Präparate mit den einzelnen Wirkstoffen beschrieben.

7.1.1 Beschreibung der Prüfmedikation:

Hinweise zur Anwendung von 5-Fluorouracil

ATC-Code: L01BC02
Hersteller: GRY-Pharma GmbH
Kandelstr. 10
79199 Kirchzarten
Handelsname: Fluorouracil-GRY®, 250 mg, 500 mg, 1000 mg, 5000 mg
Durchstechflaschen
Lösung: Injektionslösung muss vor Licht geschützt zwischen +15°C und +25°C aufbewahrt werden
Haltbarkeit: Originalpackung: 2 Jahre. Die durch Verdünnen hergestellten gebrauchsfertigen Fluorouracil-Lösungen sind unter Lichtschutz bei Raumtemperatur 48 Stunden stabil.

Hinweise zur Anwendung von Folinsäure

ATC-Code: V03AF03
Hersteller: Wyeth Pharma GmbH
Wienburgstraße 207
D - 48159 Münster
Handelsname: Leucovorin®, 10 mg/ml Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
10/30/50 mg/Ampulle,
100/200/300/500/900/1000 mg/Durchstechflasche
Lösung: Bei 2°C - 8°C im Kühlschrank lagern, vor Licht schützen
Haltbarkeit: Originalverpackung:
2 Jahre

Hinweise zur Anwendung von Oxaliplatin

ATC-Code: L01XA03
Hersteller: Sanofi-Aventis
Potsdamer Str. 8
10785 Berlin
Handelsname: Eloxatin®, 100 mg Ampullen Trockensubstanz
Lösung: Oxaliplatin darf nur in 5% Glukose aufgelöst werden!
CAVE: bei Kontakt mit NaCl 0,9%, oder anderen Na⁺-haltigen Infusionslösungen fällt die Substanz aus, deshalb immer alleine infundieren und ein zuvor benutztes Infusionssystem mit 5% Glukose spülen!
Haltbarkeit: Originalpackung 3 Jahre
Rekonstituierte Lösung in der Original-Durchstechflasche: vom mikrobiologischen und chemischen Standpunkt aus betrachtet, sollte die rekonstituierte Lösung sofort weiter verdünnt werden. Zubereitete Infusionslösung: chemische und physikalische Stabilität konnte bei 2-8 Grad über einen

Zeitraum von 24 Stunden gezeigt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die bereite Infusion sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

7.1.2 Wirkmechanismus und Nebenwirkungen

5-Fluorouracil (5-FU)

Wirkmechanismus

Die Wirkung von 5-FU (in Kombination mit der Radiotherapie) wird durch 2 Mechanismen erklärt:

- Inhibition des Enzyms Thymidylatsynthase und demzufolge Verarmung der Zelle an Thymidin mit der Folge des Zelltods.
- Einbau eines 5-FU-Metaboliten in die RNS und damit fehlerhaft strukturierte RNS und Synthese falscher Proteine.
- Strahlensensibilisierende Wirkung bei simultaner Kombination mit einer Radiotherapie (Einfluss auf die Steilheit der Überlebenskurve, Inhibition der Repopulierung)

Nebenwirkungen von 5-Fluorouracil:

Zu den dosisbeschränkenden Nebenwirkungen gehören Stomatitis, Diarrhoe und Myelosuppression. Kardiotoxische Nebenwirkungen (Angina pectoris-ähnliche Brustschmerzen, Rhythmusstörungen bis zum plötzlichen Herztod) sind sehr selten. Die Häufigkeit und der Schweregrad der 5-FU-basierten präoperativen Radiochemotherapie sind durch die Vorläuferstudie CAO/ARO/AIO-94 ausreichend bekannt und abschätzbar. Höhergradige Akuttoxizität (WHO Grad 3 und 4) trat bei insgesamt 27% der Patienten auf (Diarrhoe 12%, Neutropenie 12%). Chronische Nebenwirkungen Grad 3 und 4 wurden bei 14% der Patienten beobachtet (Chronische Diarrhoe 9%, Anastomosen-Stenosen 4%).

Folinsäure

Wirkmechanismus

Stabilisierung der Hemmung der Thymidylatsynthase (ternärer Komplex aus 5-Fluorodeoxyuridinmonophosphat, 5,10-Methylen tetrahydrofolsäure und Enzym) durch Folinsäure. Dadurch Wirkungssteigerung des 5-Fluorouracil.

Nebenwirkungen von Folinsäure:

Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-FU, besonders bei älteren und geschwächten Patienten verstärken. Die häufigsten Anzeichen, die dosislimitierend sein können sind Leukopenie, Mukositis, Stomatitis und Diarrhoe.

Oxaliplatin

Wirkmechanismus:

Oxaliplatin ist ein Diaminocyclohexan-Platin-Derivat mit einem dem Cisplatin sehr ähnlichen molekularen Wirkungsmechanismus: Beide Verbindungen bilden DNA-Addukte bzw. DNA-Quervernetzungen aus innerhalb eines DNA-Stranges, und zwar zwischen benachbarten Guanin- (GG oder GNG) oder zwischen Guanin- und Adenin-Basenpaaren.

Nebenwirkungen von Oxaliplatin

Übelkeit und Erbrechen:

Oxaliplatin ist eine ausgeprägt emetogene Substanz, so dass die i.v. Applikation eines 5-HT₃-Antagonisten obligat vor der Applikation von Oxaliplatin erfolgen sollte.

Neurotoxizität:

Die Hauptnebenwirkung von Oxaliplatin ist das Auftreten einer Neurotoxizität, die sich vor allem als periphere sensorische Neuropathie äußert. Dabei unterscheidet man eine akut auftretende Neuropathie mit distal betonten Parästhesien und/oder Dysästhesien, die häufig erst durch Kälteexposition getriggert werden, von einer chronischen Neurotoxizität, die erst nach kumulativer Oxaliplatin-Exposition auftritt. In seltenen Fällen (1-2%) kann es zu akut, d.h. innerhalb der ersten Stunden nach der Oxaliplatin-Applikation auftretenden laryngopharyngeale Dysästhesien kommen, die der Patient u.U. als subjektiv bedrohliches Erstickungsgefühl erlebt. Dieses für Oxaliplatin charakteristische Phänomen wird häufig durch Kälteexposition getriggert, hat kein morphologisches Korrelat im Sinne einer manifesten Verengung der oberen Luftwege und bildet sich immer spontan wieder zurück. Eine Verlängerung der Oxaliplatin-Infusionsdauer von 2 auf 6 Stunden kann u.U. das Wiederauftreten dieses Symptoms in nachfolgenden Zyklen verhindern. Alle akut auftretenden Neuropathien, die innerhalb von 7 Tagen reversibel sind, ziehen keine Dosisreduktion von Oxaliplatin nach sich. Das Risiko einer anhaltenden funktionellen Einschränkung als Folge der sensorischen Neuropathie, z.B. bei Tätigkeiten, die eine intakte Feinmotorik voraussetzen (Schreiben, Knöpfen), beträgt unter 15% bei einer kumulativen Oxaliplatin-Dosis von 780 mg/m²; sie steigt aber an auf über 50% nach einer kumulativen Dosis von etwa 1200 mg/m².

Allergische Reaktionen:

Häufig sind allergische Reaktionen wie Hautausschlag (besonders Urticaria), Konjunktivitis und Rhinitis. Häufige anaphylaktische Reaktionen sind Bronchospasmus, Angioödem, Hypotonie und anaphylaktischer Schock. Diese treten etwa in 10% der Fälle auf, davon Grad 3 Toxizität 2-3%, Grad 4 Toxizität <1%. Patienten mit anamnestisch bekannten allergischen Reaktionen auf Platinverbindungen müssen bezüglich allergischer Symptome überwacht werden. Bei Auftreten anaphylaktoider Reaktionen ist die Infusion sofort abzubrechen, und geeignete symptomatische Maßnahmen sind einzuleiten. Eine erneute Exposition mit Oxaliplatin ist bei dieser Patientengruppe kontraindiziert.

7.1.3 Behandlungsschema

Die Dosisberechnung der Chemotherapie erfolgt gemäß der nach dem tatsächlichen Gewicht berechneten Körperoberfläche (KOF). Nur falls die KOF über 2 m² beträgt, wird eine maximale KOF von 2 m² eingesetzt.

Kontrollarm:

Präoperative simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil:

Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy im Referenzpunkt nach ICRU-50 einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy ausgeführt.

5-Fluorouracil: An den Tagen 1-5 und 29-33: 120h-Dauerinfusion mit 5-Fluorouracil in einer Dosierung von 1000 mg/m²/d.

Intervall bis zur Operation 4-6 Wochen.

Adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Operation:

5-Fluorouracil: 500 mg/m² an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1-5) als i.v. Bolus über 2-5 Minuten. Wiederholung Tag 29, insgesamt 4 Kurse

Die adjuvante Chemotherapie wird unabhängig von dem histopathologischen Tumorstadium nach präoperativer Radiochemotherapie appliziert (also auch bei kompletter Remission und UICC-Stadium I und II), da das durch die Vorbehandlung induzierte Downstaging keine sichere Aussage über das initiale Tumorstadium erlaubt.

Prüfarm:

Präoperative simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin:

Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy im Referenzpunkt nach ICRU-50 einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,4 Gy ausgeführt.

Oxaliplatin: 50 mg/m² i.v., an den Tagen 1, 8, 22 und 29 als 2h-Infusion in 500 ml Glukose 5%.

5-Fluorouracil: 250 mg/m²/d Dauerinfusion, an den Tagen 1-14 und 22-35.

Intervall bis zur Operation 4-6 Wochen.

Adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Operation:

Oxaliplatin: 100 mg/m² i.v. als 2h-Infusion in 500 ml Glukose 5%, Tag 1

Folinsäure: 400 mg/m² i.v. als 2h-Infusion, Tag 1

5-Fluorouracil: 2400 mg/m² i.v. als 46h-Infusion

Wiederholung Tag 15, insgesamt 8 Kurse (entsprechend 16 Wochen)

Die adjuvante Chemotherapie wird unabhängig von dem histopathologischen Tumorstadium nach präoperativer Radiochemotherapie appliziert (also auch bei kompletter Remission und UICC-Stadium I und II), da das durch die Vorbehandlung induzierte Downstaging keine sichere Aussage über das initiale Tumorstadium erlaubt.

7.1.4 Anweisungen zur Dosisanpassung

Die Akut-Toxizität wird nach den NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, v 3.0 (CTC AE) (siehe Anhang), eingeteilt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht zu schweren oder lebensbedrohlichen Folgen führen (z.B. Alopezie), soll die Behandlung nicht

modifiziert werden. Sollten mehrere unterschiedliche Toxizitäten gleichzeitig auftreten, soll der jeweils stärkste Dosisreduzierungsschritt angewandt werden. Wenn nach Einschätzung des Prüfarztes eine Nebenwirkung ausschließlich auf ein Zytostatikum oder die Radiotherapie zurückzuführen ist (z.B. Hand/Fuß-Syndrom durch 5-FU-Dauerinfusion, Neurotoxizität durch Oxaliplatin), muss die Dosierung der anderen Substanz bzw. der Radiotherapie nicht modifiziert werden. Im Falle einer notwendigen Dosisreduktion wird die reduzierte Dosis für die komplette restliche Radiochemotherapie bzw. adjuvante Chemotherapie beibehalten. Eine erneute Eskalation der Dosis ist nicht erlaubt. Wenn eine Toxizität auftritt, die einen Behandlungsabbruch von mehr als zwei Wochen notwendig macht, wird der Patient aus Toxizitätsgründen aus der Studie genommen.

7.1.4.1 Kontrollarm mit 5-FU-Monotherapie

Während der präoperativen Radiochemotherapie und zwischen den adjuvanten Chemotherapiezyklen ist eine Knochenmarksdepression, eine Diarrhoe, eine Stomatitis und gelegentlich ein Hand-Fuß-Syndrom zu erwarten. Die Fortsetzung der Chemotherapie kann dann um eine Woche verschoben werden, soll aber im Falle der präoperativen Radiochemotherapie möglichst noch während der Radiotherapie erfolgen. Im Einzelnen gelten für simultane Radiochemotherapie und die adjuvante Chemotherapie folgende Dosierungsrichtlinien:

- Leukozyten > 3.500 Zellen/ μ l und Thrombozyten > 100.000 Zellen/ μ l: normale Dosis
- Leukozyten > 2.500 Zellen/ μ l und Thrombozyten > 80.000 Zellen/ μ l: maximal eine Woche Pause, falls dann Grenzwerte für volle Dosis nicht erreicht: 75% der Dosis.
- Leukozyten < 2.500 Zellen/ μ l und Thrombozyten < 80.000 Zellen/ μ l: Verschieben des Kurses bis zum Erreichen der Grenzwerte.

Eine Dosisreduktion im nächsten 5-FU-Behandlungszyklus auf 75% ist ferner vorgesehen, wenn der Patient folgende Nebenwirkungen entwickelt:

- Diarrhoe > Grad 1
- Mukositis > Grad 1
- Hand-/Fußsyndrom > Grad 1

Bei Auftreten einer Grad-III-Mukositis, Grad-III-Diarrhoe oder eines Grad-III-Hand/Fußsyndroms wird die 5-FU-Chemotherapie nicht fortgesetzt und pausiert bis nur noch Grad-I-Nebenwirkungen vorliegen. Danach wird die Therapie mit 75% Dosierung fortgesetzt. Eine Ausnahme stellt die unter Radiotherapie häufige Diarrhoe dar. Hier soll nach individueller Entscheidung des Prüfarztes erst bei Erreichen einer Grad-III-Diarrhoe für mehr als 72 h trotz adäquater antidiarrhoischer Medikation ein Verschieben und konsekutive Dosisanpassung der Chemotherapie (75%) erfolgen. Voraussetzung ist allerdings eine engmaschige Kontrolle des Patienten, die durch die täglich erfolgenden Besuche bei der Strahlentherapie normalerweise auch gegeben sind. Bei Grad-IV-Toxizitäten wird die Chemotherapie sofort abgebrochen. Eine eventuelle Wiederaufnahme ist nur nach Rücksprache mit der Studienzentrale möglich.

7.1.4.2 Prüfarm mit 5-Fluorouracil (+Folinsäure) und Oxaliplatin Dosismodifikation während der präoperativen Radiochemotherapie

Die Kombination der Bestrahlung mit 5-FU und Oxaliplatin stellt bezüglich Toxizität und empfohlener Dosisanpassung im Vergleich zu den etablierten Empfehlungen zur Dosisreduzierung bei ausschließlicher adjuvanter oder palliativer Chemotherapie eine Sondersituation dar:

- 1) Es gibt überlappende Toxizitäten aller drei Agentien (v.a. Diarrhoe, evt. KM-Toxizität)
- 2) Die typischen Toxizitäten der 5-FU-Dauerinfusion (Hand/Fuß-Syndrom) und Oxaliplatin (Neuropathie) sollten während der präoperativen Radiochemotherapie-Phase nicht oder nur im geringen Ausmaß auftreten, da die während dieser Periode verabreichten kumulativen Dosen insgesamt gering sind.
- 3) Es sollte immer angestrebt werden, die Radiochemotherapie möglichst nicht zu unterbrechen und vollständig durchzuführen.

Generell gelten auch für die präoperative Radiochemotherapie die für die adjuvante Chemotherapie beschriebenen Dosismodifikationen (siehe nächstes Kapitel).

Dosismodifikation während der adjuvanten Chemotherapie

Sollte bei Beginn eines Zyklus der adjuvanten Chemotherapie entweder wegen 5-FU-Toxizität oder wegen Oxaliplatin-Toxizität ein Verschieben des Behandlungszyklus notwendig werden, sollen beide Substanzen verschoben werden. Der Behandlungszyklus sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn beide Substanzen verabreicht werden können, oder wenn Oxaliplatin dauerhaft abgebrochen werden muss, aber 5-FU wieder gegeben werden kann. Kann aus Toxizitätsgründen Oxaliplatin nicht verabreicht werden, wird 5-FU/Leukovorin in identischer Dosierung verabreicht (nicht erhöht!). Muss 5-FU aus Toxizitätsgründen dauerhaft abgebrochen werden, wird die gesamte Chemotherapie abgebrochen, d.h. eine Oxaliplatin-Monotherapie soll nicht durchgeführt werden.

Für die Dosismodifikation ist entscheidend, ob Toxizitäten

1. am Tag der geplanten i.v. Applikation von Oxaliplatin oder
2. zu einem anderen Zeitpunkt des Therapiezyklus oder
3. während der Applikation von 5-FU auftreten.

Ist im Intervall zwischen zwei Kursen eine Nebenwirkung aufgetreten, wird nach Restitution am Tag der nächsten Therapie entsprechend der Tabelle eine Dosisreduktion vorgenommen.

CTC-Grad	1	2	3	4
Leukozyten	100%	100%	5-FU: 75%	5-FU: 75% L-OHP: 75%
Thrombozyten	100%	100%	5-FU: 75%	5-FU: 75% L-OHP: 75%
Mucositis	100%	100%	5-FU: 75%	5-FU: 75% L-OHP: 75%
Diarrhoe	100%	100%	5-FU: 75%	5-FU: 75%

				L-OHP: 75%
Haut	100%	100%	5-FU: 75%	Absetzen

Wird am Tag der nächsten 5-FU/Oxaliplatin-Gabe eine

- Diarrhoe > Grad 1
- Mukositis > Grad 1
- Leukopenie > Grad 2
- Thrombozytopenie > Grad 1
- Andere Toxizitäten > Grad 2

beobachtet, muss die Therapie zunächst für eine Woche unterbrochen werden, bis eine Normalisierung der gastrointestinalen Toxizität aufgetreten ist und die Leukozyten > 3000/ μ l und die Thrombozyten > 100.000/ μ l sind. Falls diese Grenzwerte nicht nach einer Woche erreicht sind, kann eine weitere Woche zugewartet werden.

Auf die unter Oxaliplatin auftretenden neurotoxischen Nebenwirkungen wird folgendermaßen reagiert:

Dauer der Toxizität			
	1-7 Tage	> 7 Tage	Zwischen den Zyklen anhaltend
Dysästhesie bei Kälte	Keine Änderung	Keine Änderung	Keine Änderung
Parästhesie	Keine Änderung	Keine Änderung	Minus 25%
Parästhesie mit Schmerzen	Keine Änderung	Minus 25%	L-OHP absetzen 5-FU fortsetzen
Parästhesie mit funktioneller Beeinträchtigung	Keine Änderung	Minus 50%	L-OHP absetzen 5-FU fortsetzen

Bei einem kleinen Teil der Patienten (1-2%) ist eine besondere Form der akuten Neuropathie zu beobachten, ein laryngopharyngeales Dysästhesie-Syndrom, welches durch subjektives Empfinden von Dysphagien und Dyspnoe gekennzeichnet ist, ohne dass objektiv eine Atemwegsobstruktion nachweisbar wäre. Dieses Missempfinden ist nicht lebensbedrohlich und ohne Behandlung schnell reversibel. In den folgenden Zyklen sollte die Infusionsdauer von Oxaliplatin auf 6 Stunden verlängert werden.

Die Toxizität von Oxaliplatin wird nach folgender Skala beurteilt (Wassermann et al., 1999):

Grad 1	Parästhesien/Dysästhesien \leq 7 Tage
Grad 2	Parästhesien/Dysästhesien Dauer 8-14 Tage
Grad 3	Parästhesien/Dysästhesien > 14 Tage

Grad 4	Parästhesien/Dysästhesien mit Funktionseinschränkung
---------------	--

Bei Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen auf Oxaliplatin soll die Wiederaufnahme der Chemotherapie mit Oxaliplatin nur individuell und nach Risikoabwägung erwogen werden, wenn die allergischen Symptome eine nur milde Ausprägung hatten (eventuell auch Rücksprache mit dem Studienleiter und dem internistisch-onkologischen Referenzzentrum).

7.1.5 Begleittherapie

Prophylaxe der akuten Emesis durch Oxaliplatin

5-HT₃-Antagonisten in adäquater Dosis, evtl. zusätzlich 1x16 mg Dexamethason p.o./iv.

Behandlung der Diarrhoe

Eine Prophylaxe sollte nicht durchgeführt werden. Sobald der erste flüssige Stuhl oder die ersten Stuhlunregelmäßigkeiten auftreten, soll der Patient unverzüglich mit Loperamid beginnen: 2 Kapseln (4 mg) oral, dann 1 Kapsel (2 mg) oral, alle 2 Stunden über wenigstens 12 Stunden und bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl, ohne eine Gesamtbehandlungsdauer von 48 Stunden zu überschreiten. Eine orale Rehydratation mit größeren Mengen von Flüssigkeit ist während der gesamten Diarrhoe-Episode zu verordnen. Der Patient ist angehalten, das ihn betreuende Studienzentrum sofort aufzusuchen.

Wenn eine Grad 4 Diarrhoe oder eine Diarrhoe mit gleichzeitigem Fieber oder Grad 3 bis 4 Neutropenie trotz der empfohlenen Loperamid-Dosierung über mehr als 24 Stunden anhalten, ist eine prophylaktische Therapie mit oralen Breitspektrumantibiotika (z.B. mit Fluorochinolon) zu beginnen. Wenn die Diarrhoe trotz der empfohlenen Loperamid- und Fluorochinolon-Therapie über mehr als 48 Stunden anhält, sollte der Patient zur parenteralen Flüssigkeitszufuhr stationär aufgenommen werden. Loperamid wird dann durch eine andere antidiarrhöische Therapie ersetzt (z.B. Octreotid 150 µg s.c. 3x/Tag). Patienten mit begleitendem Erbrechen oder Fieber sollten umgehend zur i.v.-Rehydratation stationär aufgenommen werden.

Behandlung bei Neutropenie

Bei schwerer Neutropenie besteht für die Patienten ein hohes Risiko bzgl. febriler Neutropenie/Infektion, insbesondere bei gleichzeitig bestehender Diarrhoe. Sobald eine asymptomatische Neutropenie Grad 4 oder eine febrile Neutropenie (Grad 3 bis 4) festgestellt wird, sollte die Dosis bei weiteren Zyklen reduziert werden (siehe Kap. Dosisreduktion).

Präventive orale oder i.v. Gaben einer antibiotischen Therapie werden bei Neutropenien Grad 4 ohne Fieber nicht empfohlen (außer bei gleichzeitig bestehender Diarrhoe), aber die Entscheidung, Antibiotika einzusetzen, ist gemäß der gängigen Strategie des jeweiligen Prüfzentrums zu treffen. Der präventive Einsatz von Wachstumsfaktoren (z.B. G-CSF, GM-CSF) wird nicht empfohlen. Falls diese jedoch nach Ansicht des Prüfarztes von Nutzen wären, sollte der prophylaktische Einsatz nur im Fall einer vorangehenden verlängerten Neutropenie erwogen werden.

Kardiotoxizität:

Bei Verdacht auf Kardiotoxizität muss daher die Applikation von 5-FU sofort unterbrochen werden. Bei einer bestätigten Medikamenten-induzierten Kardiotoxizität darf nicht mehr mit 5-FU behandelt werden.

7.2 Strahlentherapie

Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie nach der ersten Oxaliplatingabe bzw. nach Beginn der 5-FU-Infusion und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy im Referenzpunkt nach ICRU 50 einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 50,40 Gy ausgeführt. Die Bestrahlung erfolgt mit hochenergetischen Photonen, vorzugsweise Linearbeschleuniger-Photonen > 6 MV. Die 95%-Isodose soll das Zielvolumen umschließen, die Maximaldosis soll die Referenzdosis um nicht mehr als 7% überschreiten. Das Bestrahlungsvolumen umfasst die Sakralhöhle, das gesamte Sakrum, die dorsalen Anteile von Blase und Prostata bzw. Vagina sowie die präsakralen und iliakal-kommunen Lymphknoten bis zum Promontorium (bei Feldlokalisierung am Therapiesimulator Kontrastmittelfüllung von Blase und Rektum, fakultativ auch des Dünndarms). Die Bestrahlung erfolgt isozentrisch in 3- oder 4-Felder-Technik mit individuellen Absorbern. Die Patienten sollten in Bauchlage gelagert werden. Die Anwendung eines „Belly-Boards“ ist wünschenswert. Patientenlagerung, Hautmarkierungen und Einstellungen am Gerät werden fotodokumentiert. Vorschläge zu den Feldgrenzen finden sich in Tabelle 3: An der oberen kranialen Feldgrenze liegt die Unterkante von LWK 5. Die kaudale Feldgrenze sitzt im Bereich der Sitzbeine bzw. bei tiefsitzenden Tumoren ca. 3-5 cm kaudal des Tumorunterrandes. Die dorsale Feldgrenze schließt das Os sacrum ein. Die ventrale Feldgrenze befindet sich im Bereich der dorsalen Blasenhälfte und Prostata bzw. Scheidenhinterwand. Die Bestrahlungsplanung und -optimierung erfolgt 3-D-gestützt. Die Schichtdicke im Planungs-CT beträgt höchstens 1,0 cm, empfohlen werden 0,5 cm. Vor der Bestrahlung sind alle Felder mit Individualkollimatoren am Therapiesimulator zu verifizieren. Ebenso ist das Anfertigen von Verifikationsaufnahmen sämtlicher Bestrahlungsfelder in jeder Bestrahlungsserie und bei Feldänderungen notwendig.

Tabelle 8: Empfohlene Feldgrenzen für die Bestrahlung des Planungszielvolumens

kranial:	Zwischenwirbelraum LWK 5/S1
kaudal:	Sitzbeinunterkante bzw. 3-5 cm kaudal der unteren Tumorgrenze; bei tiefsitzenden Tumoren (Tumorunterrand < 2 cm an Linea dentata: Einschluss des Analkanals)
lateral:	1-2 cm lateral der Linea terminalis
dorsal:	hintere Kreuzbeinbegrenzung
ventral:	mindestens 2 cm ventral der vorderen Tumorgrenze, Hinterwand der Blase, Prostata und Vagina

Nebenwirkungen der Radiotherapie und Dosismodifikation

Als akute Nebenwirkungen einer Bestrahlung sind eine radiogene Enteritis und Zystitis sowie eine radiogene Hautreaktion zu erwarten. Diese können durch die Chemotherapie verstärkt werden. Die Behandlung ist symptomatisch (Spasmolytika, Analgetika, Antidiarrhoika nach Bedarf, lokale Hautpflege). Diese Nebenwirkungen klingen in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Bestrahlungsende ab. In schweren Fällen kann die Behandlung kurzfristig (bis zu einer Woche) unterbrochen werden. Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der

Radiotherapie zwingen, sind selten. In diesem Fall ist die Studienzentrale umgehend zu informieren.

Eine Unterbrechung oder gar der Abbruch der Radiotherapie ist prinzipiell im Ermessen des verantwortlichen Radioonkologen. Folgende Empfehlungen können jedoch gegeben werden

Tabelle 9: Unterbrechung der Radiotherapie bei gastrointestinaler Toxizität

Toxizitätsgrad	Diarrhoe	Radiotherapie
0	Keine Diarrhoe, keine erhöhte Stuhlfrequenz	fortsetzen
1	weniger als 4 Stühle/Tag über dem Level vor RT	fortsetzen
2	mehr als 4-6 Stühle/Tag über dem Level vor RT	fortsetzen/Gabe von Loperamid
3	mehr als 7-9 Stühle/Tag trotz anti-diarrhoischer Medikation, Inkontinenz (wenn der Pat. vor RT kontinent war)	Unterbrechung der RT für max. 7 Tage. Wenn sich der Stuhlgang darunter nicht normalisiert, Abbruch der RT
4	mehr als 10 Stühle/Tag, blutiger Stuhl, parenterale Substitution und/oder Ernährung nötig	Abbruch der RT

Als chronische Nebenwirkungen der Radiotherapie können vor allem chronische Proktitis oder Enteritis, Verstärkung von Briden oder Anastomosenstenosen auftreten. Das Risiko gravierender Komplikationen ist anhand der Daten größerer Studien auf etwa 5% zu veranschlagen.

7.3 Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie erfolgt nach den Regeln der modernen Tumorchirurgie. Vor der Präparation im Tumorbereich werden die zu- und abführenden Gefäße mit den begleitenden Lymphbahnen durchtrennt. Dabei wird die A. mesenterica inferior an der Aorta abgesetzt, die V. mesenterica inferior in gleicher Höhe oder weiter kranial. Der Stamm der A. mesenterica inferior kann nach Ermessen bis einschließlich des Abgangs der A. colica sinistra erhalten werden. In diesem Fall wird eine Lymphadenektomie entlang des Gefäßes mindestens bis zur Aorta vorgenommen. Grenzlymphknoten werden ggf. gesondert untersucht. Im Übrigen verbleiben alle präparierten Gefäße und Lymphbahnen en bloc am späteren Präparat.

Im kleinen Becken erfolgt die Dissektion innerhalb der Grenzlamellen zwischen Fascia pelvis parietalis und visceralis. Bei Rektumkarzinomen des mittleren und unteren Drittels wird das Mesorektum komplett nach lateral und kaudal bis zur Fascia pelvis visceralis des Beckenbodens entfernt.

Besonderes Augenmerk ist darauf zu richten, dass bei der Mobilisation im kleinen Becken der Tumor nicht eingerissen wird. Dem Tumor adhärenzte, fraglich infiltrierte Organe werden en bloc mitreseziert.

Bei der Differentialindikation zwischen sphinktererhaltender Operation und Rektumexstirpation werden die Tumorlokalisation und die sich nach Mobilisation

des Rektums ergebenden möglichen Sicherheitsabstände berücksichtigt. In der Regel soll der aborale Sicherheitsabstand bei tiefer anteriorer Resektion am frischen Resektat (ohne Zug gemessen) bei Handnaht mehr als 3 cm, bei maschineller Anastomosierung mehr als 2 cm betragen.

8 Klinische Untersuchungen

8.1 Untersuchungen innerhalb von 14 Tagen vor Therapiebeginn

- Schriftliche Einwilligungserklärung
- Anamnese
- Begleiterkrankungen und Medikamente
- Rektosigmoidoskopie mit einem starren Instrument mit Biopsie des Rektumtumors sowie Bestimmung der Entfernung des Tumorunterrandes von der Linea anocutanea.
- Klinische Stadieneinteilung durch endoluminale Sonographie (möglichst vor Biopsie oder 10 Tage nach Biopsie, um eine falsch positive Lymphknotenbeurteilung zu vermeiden), falls nicht möglich, Stadieneinteilung durch Spiral-CT/MRT.
- Koloskopie oder Kolondoppelkontrasteinlauf (bei unpassierbarer Tumorstenose wird dies postoperativ nachgeholt) zum Ausschluss eines Zweitumors im Kolon
- Thoraxröntgen p.a./seitlich, bei suspektem Befund CT-Thorax
- CT-Abdomen zum Ausschluss intraabdominaler Metastasen
- Neurologische Eingangsuntersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnerven- und Reflexstatus)

8.2 Untersuchungen innerhalb von 7 Tagen vor Therapiebeginn

- Körperliche Untersuchung einschließlich Messung von Körpergröße, Körpergewicht und Vitalzeichen (Blutdruck und Pulsfrequenz)
- Beurteilung des Performance-Status nach ECOG-Skala (siehe Anhang)
- Dokumentation der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und CR38 sowie der Kontinenz nach Wexner (siehe Anhang)
- EKG
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
- Tumormarker CEA
- Schwangerschaftstest (Serum oder Urin) bei Frauen im gebärfähigen Alter

8.3 Untersuchungen während der Radiochemotherapie

Wöchentlich

- Körperliche Untersuchung
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten

An Tag 8, 22 und Ende der RT (im Prüfarm)

- Neurologische Untersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnervenstatus)

8.4 Präoperative Untersuchungen (innerhalb einer Woche vor Operation)

- CT und evtl. Rektoskopie zur Beurteilung der bildmorphologischen und klinischen Tumorregression
- Körperliche Untersuchung
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
- EKG
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten

8.5 Intraoperative Diagnostik

- Intraoperatives Staging durch den Operateur, bei unvollständiger Koloskopie: intraoperative Palpation des Dickdarms zum Ausschluss weiterer Karzinome.
- Bioptische Verifizierung von Läsionen, die auf Fernmetastasen oder nicht entfernbare Lymphknotenmetastasen verdächtig sind.
- Bei tiefer anteriorer Resektion: makroskopische Ausmessung des aboralen Sicherheitsabstandes am frischen, nicht ausgespannten Resektat.

8.6 Studienpathologie

- Standardisierte pathohistologische Untersuchung des Tumorsektates hinsichtlich Histomorphologie des Tumors (Typing, Grading) und Tumorausdehnung (ypTNM, R-Klassifikation).
- Tumorregressionsgrading nach Dworak
- Beurteilung der Qualität der TME nach der Klassifikation des Medical Research Council (Quirke 1998)

8.7 Beurteilung der postoperativen Morbidität

Postoperative Komplikationen werden bis 4 Wochen nach Operation (bis zum Beginn der adjuvanten Chemotherapie) im Dokumentationsbogen erfasst.

8.8 Untersuchungen während der adjuvanten Chemotherapie (am Tag 1 und zu Beginn jedes Kurses)

- Körperliche Untersuchung einschließlich ECOG-Performance Status und Gewicht
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
- Neurologische Untersuchung im Prüfarm
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten

8.9 Abschlussuntersuchungen

Nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie oder bei vorzeitigem Studienabbruch des Patienten werden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- Körperliche Untersuchung einschließlich ECOG-Performance Status
- Dokumentation der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und CR38 sowie der Kontinenz nach Wexner (siehe Anhang)
- Vollständiges Blutbild (Leukozyten, Granulozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Hämoglobin)
- Klinische Chemie (Natrium, Kalium, Kalzium, Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Gesamteiweiß, Albumin, GOT, GPT, LDH, AP)
- Neurologische Untersuchung (Paresen, Parästhesien, Hirnnerven- und Reflexstatus) im Prüfarm
- Erfassung der klinischen Symptome und Toxizitäten

8.10 Follow-up Untersuchungen

- Die Nachsorgeuntersuchungen erfolgen gemäß den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft für kolorektale Karzinome[44]
- Chronische Nebenwirkungen werden überdies 1, 3 und 5 Jahre nach Abschluss der Therapie erfasst.
- Die Dokumentation der Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 und CR38 sowie der Kontinenz nach Wexner erfolgt 1, 3 und 5 Jahre nach Abschluss der Therapie (siehe Anhang)
- Die Nachsorgeuntersuchungen umfassen: Überlebensstatus, Körperliche Untersuchung, Tumorassessment, Nebenwirkungen.

9 Studienpathologie

Standardisierte pathohistologische Untersuchung des Tumorsektates hinsichtlich Histomorphologie des Tumors (Typing, Grading) und Tumorausdehnung (ypTNM, R-Klassifikation) sowie Qualität der TME entsprechend den Richtlinien im Anhang. Pathohistologische Beurteilung der Tumorregression nach Dworak: Diese erfolgt nach folgendem Tumorregressionsgrading:

- Grad 0: keine Regression
- Grad 1: überwiegend Tumor, geringe Fibrose oder Vasculopathie
- Grad 2: überwiegend Fibrose, einige wenige Tumorzellen oder Tumorzellgruppen
- Grad 3: nur mikroskopisch noch schwer auffindbare Tumorzellen in fibrotischen Gewebe mit oder ohne muzinöse Inseln
- Grad 4: keinerlei Tumorzellen, nur Fibrose (Totalregression)

10 Dauer der Studienteilnahme

Das Ende der regulären Behandlung ist in allen Armen nach Applikation des letzten Chemotherapiezyklus erreicht. Tritt während dieser Behandlungszeit ein Progress in Form von Fernmetastasen auf oder ist lokal nur eine R2-Resektion möglich (primärer Studienendpunkt), erfolgt die Weiterbehandlung individuell nach

Erkennen des behandelnden Arztes. Der Patient wird jedoch weiter beobachtet. Bei einer lokalen R1-Resektion erfolgt die Weiterbehandlung gemäß Studienprotokoll. Die Nachbeobachtung erstreckt sich nach den Leitlinien der Dt. Krebsgesellschaft[44] über mindestens 5 Jahre.

Studienabbruch durch den Prüfarzt beim einzelnen Patienten

Patienten müssen aus der klinischen Prüfung ausscheiden, sofern

- Tumorprogression eintritt (siehe oben)
- unerwünschte Ereignisse (einschließlich interkurrenter Erkrankungen) auftreten, die eine weitere Behandlung mit der Studienmedikation nicht zulassen oder die weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung infolge einer Beeinträchtigung der Aussagefähigkeit der Prüfungsergebnisse nicht ratsam erscheinen lassen
- Umstände eintreten, die die Einhaltung der laut Prüfplan vorgesehenen Untersuchungstermine nicht mehr gewährleisten
- der Patient Medikamente einnimmt, die nicht vom Prüfarzt verordnet wurden und während der Studie nicht erlaubt sind
- mangelnde Kooperation des Patienten
- eine Schwangerschaft eintritt

Studienabbruch durch den Patienten

Der Patient kann jederzeit auf eigenen Wunsch ohne Angabe von Gründen und ohne dass ihm hierdurch ein Nachteil erwächst, aus der klinischen Prüfung ausscheiden. Sollte der Grund für das Ausscheiden jedoch das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sein, so ist das dem Prüfarzt mitzuteilen. Der Zeitpunkt des Abbruchs, die bis dahin vorliegenden Ergebnisse und, falls bekannt, die Begründung für den Abbruch sind im Prüfbogen zu dokumentieren. Patienten, die die Studie vorzeitig beenden, sollten sich bei der letzten Kontrollvisite den Untersuchungen unterziehen, die bei der Abschlussuntersuchung vorgesehen sind.

11 Ermittlung der Sicherheit

11.1 Unerwünschte Ereignisse (UE)/ Toxizität

Unerwünschte Ereignisse sind alle Ereignisse, die bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten und die nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung stehen. Ein unerwünschtes Ereignis (UE) kann daher jede ungünstige und unbeabsichtigte Reaktion (einschließlich eines abnormalen Laborbefundes), jedes Symptom oder jede vorübergehend mit der Verabreichung eines Arzneimittels einhergehende Erkrankung sein, ob diese nun mit dem Prüfpräparat in Zusammenhang stehen oder nicht (siehe hierzu: ICH Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting).

Aufgrund von regulatorischen Bestimmungen sollten auch Ereignisse, die während der Prä- und Post-Behandlungsphasen der Studien auftreten, als unerwünschte Ereignisse bezeichnet werden. Dementsprechend setzt die Überwachung der Sicherheit und Verträglichkeit (d.h. die Erfassung der unerwünschten Ereignisse) zum Zeitpunkt der Aufnahme eines Patienten in die Studie ein (definiert durch das Datum der erfolgten Unterzeichnung der Einwilligungserklärung) und wird bis zur

Beendigung der Studienabschlussvisite fortgeführt. Ereignisse, die im Zeitraum von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Beginn der Verabreichung der Studienmedikation auftreten, werden somit als UEs bezeichnet. Diese Vorgehensweise ist konform zu den Bestimmungen einiger Behörden.

11.2 Dokumentation und Bewertung unerwünschter Ereignisse

Jedes unerwünschte Ereignis ist zu dokumentieren, unabhängig davon, ob nach Meinung des Prüfarztes ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Prüfmedikament besteht oder nicht. Die Dokumentation umfasst die Art des Ereignisses, Beginn, Dauer, Ausprägung/Schweregrad und Kausalität. Im Zusammenhang stehende Krankheitszeichen, Symptome und Laborwertveränderungen sollen zu einer einzigen Erkrankung zusammengefasst werden. Für die Dokumentation steht der Prüfbogen (Case Report Form, CRF) zur Verfügung.

Labordaten, die außerhalb des Normbereichs liegen, sind vom Prüfarzt hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung zu bewerten und - bei entsprechender Relevanz - ebenfalls als unerwünschtes Ereignis zu erfassen.

Alle unerwünschten Ereignisse die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, sind bis zum Abklingen oder bis zur Stabilisierung zu verfolgen. Falls zusätzliche Untersuchungen vom Prüfarzt als notwendig erachtet werden, sollten diese als solche gekennzeichnet und in dem Prüfbogen dokumentiert werden.

11.3 Schwerwiegende und unerwartete unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in folgenden Fällen als schwerwiegend definiert:

- Jeder Todesfall, unabhängig von der Todesursache, der während der Studie oder innerhalb von 30 Tagen nach Abschluss der protokollgemäßen Therapie auftritt (Ausnahme: Tod durch Tumorprogression).
- Lebensbedrohliche /-bedrohende Erkrankungen
- Ereignisse, die zu einer permanenten Behinderung führen.
- Ereignisse, die eine Hospitalisierung erfordern oder einen Krankenhausaufenthalt verlängern.
- Induktion einer kongenitalen Anomalie

„Lebensbedrohlich“ heißt, dass der Patient bei Auftreten des Ereignisses in unmittelbarer Lebensgefahr war. Ein Ereignis, das bei schwererer Ausprägung den Tod verursacht haben könnte, fällt nicht unter diese Definition. „Macht eine stationäre Behandlung erforderlich“ sollte so definiert werden, dass zur Behandlung des unerwünschten Ereignisses eine stationäre Aufnahme nötig war. Eine stationäre Aufnahme wegen einer geplanten elektiven Operation wäre demnach kein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Auch eine elektive Hospitalisierung zur Vereinfachung der Studienprozeduren zählt nicht zu den SUE.

Ein unerwartetes unerwünschtes Ereignis ist ein Ereignis, über das bislang nicht berichtet wurde (von der Art, dem Schweregrad oder der Häufigkeit des Auftretens her), weder in der aktuellen Fassung der Information für Prüfer (Fachinformation), noch im Prüfplan, noch an anderer Stelle.

Die Ausprägung wird nach NCI-CTCAE, v3.0 bewertet (siehe Anhang). Falls diese nicht anwendbar ist wird wie folgt bewertet:

- Gering
Ereignis wird bemerkt, jedoch gut toleriert.
- Mäßig
Ereignis beeinträchtigt tägliche normale Tätigkeiten.
- Schwer
Ereignis verhindert normale Tätigkeiten vollständig.
- Lebensbedrohlich

Für jedes unerwünschte Ereignis ist eine Kausalitätsbewertung vorzunehmen:

- kein Zusammenhang
 - Der derzeitige Stand der Erkenntnis lässt einen Zusammenhang als extrem unwahrscheinlich erscheinen.
- möglicher Zusammenhang
 - Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfsubstanz
 - UE ist bereits als UE der Substanz beschrieben oder kann erwartet werden
 - UE könnte auch durch eine Vielzahl anderer Faktoren erklärt werden
- wahrscheinlicher Zusammenhang
 - Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfsubstanz
 - UE ist bereits als UE der Substanz beschrieben oder kann erwartet werden
 - Rückgang bzw. Verschwinden des UE nach Absetzen der Prüfmedikation oder Verminderung der Dosis
 - UE kann nicht in sinnvoller Weise durch den klinischen Zustand des Patienten erklärt werden
- sicherer Zusammenhang
 - Vernünftiger zeitlicher Zusammenhang mit der Einnahme der Prüfsubstanz bzw. Erreichen des Wirkspiegels in Körperflüssigkeiten und Geweben
 - UE ist bereits als UE der Substanz beschrieben oder kann erwartet werden
 - Rückgang bzw. Verschwinden des UE nach Absetzen der Prüfmedikation (Auslassversuch) oder Verminderung der Dosis
 - Wiederauftreten des UE bei Reexposition
- nicht beurteilbar
 - Eine Beurteilung des Zusammenhanges mit der Prüfmedikation ist nicht möglich

Falls während der Studie eine Patientin schwanger wird, darf die Patientin nicht mehr die Studie weiterführen. Erforderlich ist die Meldung an den pharmazeutischen Unternehmer des Präparates anhand des Berichtsbogens.

11.4 Dokumentation und Meldung schwerwiegender unerwünschter oder schwerwiegender unerwarteter unerwünschter Ereignisse

Der Prüfarzt hat jedes schwerwiegende und/oder unerwartete unerwünschte Ereignis innerhalb 24 Stunden telefonisch oder per Fax an folgende Adresse zu melden:

**WiSP GmbH
Wissenschaftlicher Service Pharma GmbH**

**Karl-Benz-Str. 1
40764 Langenfeld
Tel.: 02173/85313-0
Fax: 02173/85313-11**

[Redaktionelle Ergänzung; 04.09.2006]

Für jedes dieser Ereignisse ist ein Berichtsbogen auszufüllen und umgehend an die angegebene Adresse weiterzuleiten. Wenn die erforderlichen Informationen zu diesem Zeitpunkt nicht verfügbar sind, müssen Folgeberichte abgefasst werden. Bei Todesfällen sollte nach Möglichkeit eine Kopie des Autopsieberichts beigelegt werden.

Die Dokumentation des SUE/SAE erfolgt sowohl auf den entsprechenden Seiten des Prüfbogens (Case Report Form, CRF) als auch auf dem SUE/SAE-Bogen.

Im Rahmen dieser Studie sollen die folgenden schwerwiegenden Ereignisse von der Meldepflicht ausgenommen werden:

- Schwerwiegende oder unerwartete Ereignisse, die nach der Aufnahme des Patienten in die Studie, jedoch vor Behandlungsbeginn eintreten.
- Eine Hospitalisierung im Zusammenhang mit therapeutischen Maßnahmen (Applikation der Prüfsubstanz).
- Elektive Operation (s.o.)
- Elektive Hospitalisierung (s.o.)

Die gesetzlich geregelte Anzeige von Arzneimittelnebenwirkungen bei der zuständigen Behörde, BfArM, wird von dem Monitor vorgenommen.

12 Studienabbruch

Studienabbruch durch den Leiter der Klinischen Prüfung

Der Leiter der Klinischen Prüfung kann die gesamte Prüfung aus plausiblen medizinischen und/oder administrativen Gründen und beim gehäuften Auftreten von unerwünschten Ereignissen unter Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses unterbrechen oder beenden. Ergeben sich zwischenzeitlich neue Erkenntnisse hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Prüfsubstanzen, behält sich die Studienleitung vor, das Projekt im Einvernehmen mit den Prüfarzten zu unterbrechen oder abzurechnen.

13 Statistische Methoden

13.1 Zielgrößen und Hypothesen

Der Nachweis der Überlegenheit der neoadjuvanten Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (Prüfarm) gegenüber der Standard-Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (Kontrollarm) soll hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens nach drei Jahren (Hauptzielgröße) geführt werden. Als krankheitsfrei gilt die Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisation und dem ersten Tag des Auftretens mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- R2-Resektion,
- Nachweis eines lokalen Rezidives nach R0- oder R1-Resektion,

- Nachweis von Fernmetastasen oder
- Tod des Patienten.

Tritt für einen randomisierten Patienten innerhalb der Nachbeobachtungszeit keines der oben genannten Ereignisse ein, so wird der Patient zensiert am ersten Tag des Auftretens mindestens eines der folgenden Ereignisse:

- Ende oder Abbruch der Studie,
- aktiver Abbruch der Nachbeobachtungszeit ('follow-up') durch den Patienten.

Die im Rahmen dieser Studie zu prüfende Hypothese lautet:

Das krankheitsfreie Überleben nach drei Jahren (Hauptzielgröße) für die neoadjuvante Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (Prüfarm) unterscheidet sich gegenüber dem krankheitsfreien Überleben nach der Standard-Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (Kontrollarm).

Die entsprechende Nullhypothese lautet auf die Gleichwertigkeit von Kontrollarm und Prüfarm. Als Nebenzielgrößen werden definiert:

- die R0-Resektionsrate,
- die Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren,
- das Tumorregressionsgrading,
- die kumulative Inzidenz an Lokalrezidiven und Fernmetastasen,
- das Gesamtüberleben nach 5 Jahren,
- die Akuttoxizität der Radio- und Chemotherapie nach den NCI-CTC AE-Kriterien,
- die Spättoxizität der Radiotherapie und Chemotherapie

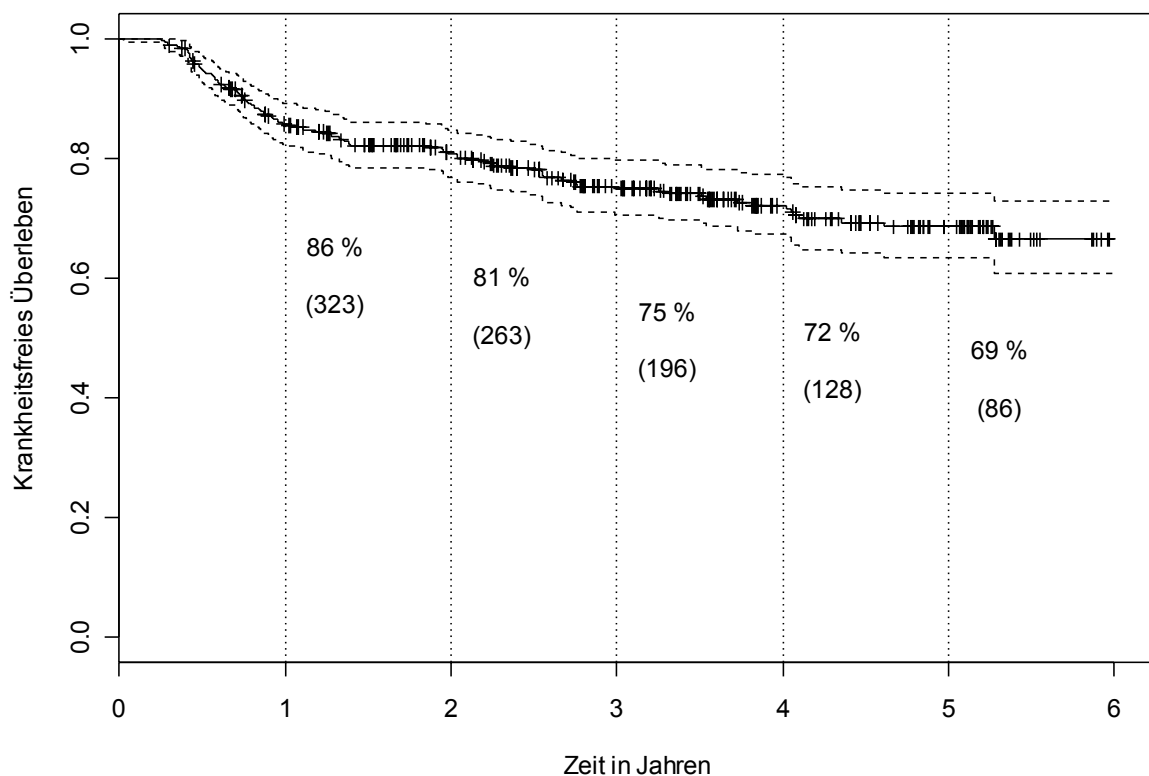


Abbildung 1: Krankheitsfreies Überleben für 406 Patienten aus der CAO/ARO/AIO-94 Studie, behandelt im präoperativen Radiochemotherapie-Arm mit 5-Fluorouracil. Die prozentualen Angaben beziehen sich auf den Anteil von Patienten unter Risiko zum jeweiligen Zeitpunkt, die absoluten Zahlen sind in Klammern angegeben.

13.2 Fallzahlplanung

Die Planung des benötigten Stichprobenumfangs basiert auf den Daten zur präoperativen Standard-Radiochemotherapie und adjuvanten Chemotherapie mit 5-Fluorouracil aus der CAO/ARO/AIO-94 Studie (Abb. 1) sowie auf den Ergebnissen der Studie zur adjuvanten Chemotherapie des Kolonkarzinoms mit 5-FU/Leucovorin mit oder ohne zusätzliche Gabe von Oxaliplatin, wie vor kurzem von André et al. [2] berichtet.

In der CAO/ARO/AIO-94 Studie waren nach drei Jahren 74.9% der 406 tatsächlich präoperativ behandelten Patienten noch unter Risiko (mit einem 95%-Konfidenzintervall von 70.5%-79.6%), André et al. reportierten 72.9% mit einem 95% Konfidenzintervall von 70.2%-75.7%, beide Ergebnisse stimmen in der Größenordnung überein und können als Basis der Fallzahlplanung dienen. Das schmalere Konfidenzintervall in der Studie von André et al. erklärt sich aus der höheren Fallzahl von 1123 Patienten. Von den 406 Patienten mussten 8 Patienten (2.0%) vor Ende der Nachbeobachtungszeit zensiert werden, André et al. reportieren 1.2%. Wir unterstellen eine Exponentialverteilung in beiden Studienarmen und benutzen die von Lachlin und Foulkes [27] vorgestellten Erweiterungen zur Methodik von Schoenfeld [45] zur Bestimmung des Stichprobenumfangs. Die Verfahren sind implementiert im Zusatzpaket Hmisc, Version 2.2-0, innerhalb der R-Umgebung für statistisches Rechnen, Version 1.9.1, beide verfügbar unter <http://www.R-project.org> (siehe Appendix in diesem Kapitel).

Zunächst unterstellen wir 75% krankheitsfreies Überleben nach 3 Jahren im Kontrollarm. Die Rekrutierungszeit beträgt drei Jahre, mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren. Die Planungen beziehen sich auf den zweiseitigen Test der Nullhypothese der Gleichheit des krankheitsfreien Überlebens in beiden Studienarmen mittels des Logrank-Tests zum nominalen Niveau von 5%. Für variierende Raten des krankheitsfreien Überlebens zwischen 78% und 90% sowie verschiedene Anteile von Protokollverletzungen (Wechsel des Behandlungsarms, 'non-compliance') ergeben sich die benötigten Gesamtstichprobenumfänge in beiden Studienarmen, um eine Macht ('Power') von mindestens 80% zu erreichen, aus Abbildung 2. Für angenommene 82% krankheitsfreies Überleben im Prüfarm und 5% Protokollverletzungen (in jedem Arm) beträgt die benötigte Fallzahl $n = 1182$, die entsprechende Machtfunktion ist veranschaulicht in Abb. 3. Würden sich die Raten als 73% (Kontrollarm) und 80% (Prüfarm) darstellen, würde sich die benötigte Fallzahl zu $n = 1260$ ergeben. Eine Erhöhung des krankheitsfreien Überlebens im Kontrollarm zu 77% bei einem krankheitsfreien Überleben von 84% im Prüfarm ergäbe $n = 1100$. In Anbetracht der relativen Robustheit gegenüber Abweichungen von den erwarteten Raten des krankheitsfreien Überlebens nach 3 Jahren sowie der Anzahl Protokollverletzungen und in Anbetracht der zugrunde liegenden strikten Verteilungsannahmen wird eine benötigte Fallzahl von $n = 1200$ als notwendig und hinreichend postuliert, wobei jeweils 600 Patienten in beide Studienarme randomisiert werden. Dies entspricht 170 erwarteten Ereignissen im Kontrollarm und einer erwarteten Reduktion auf 123 Ereignisse im Prüfarm.

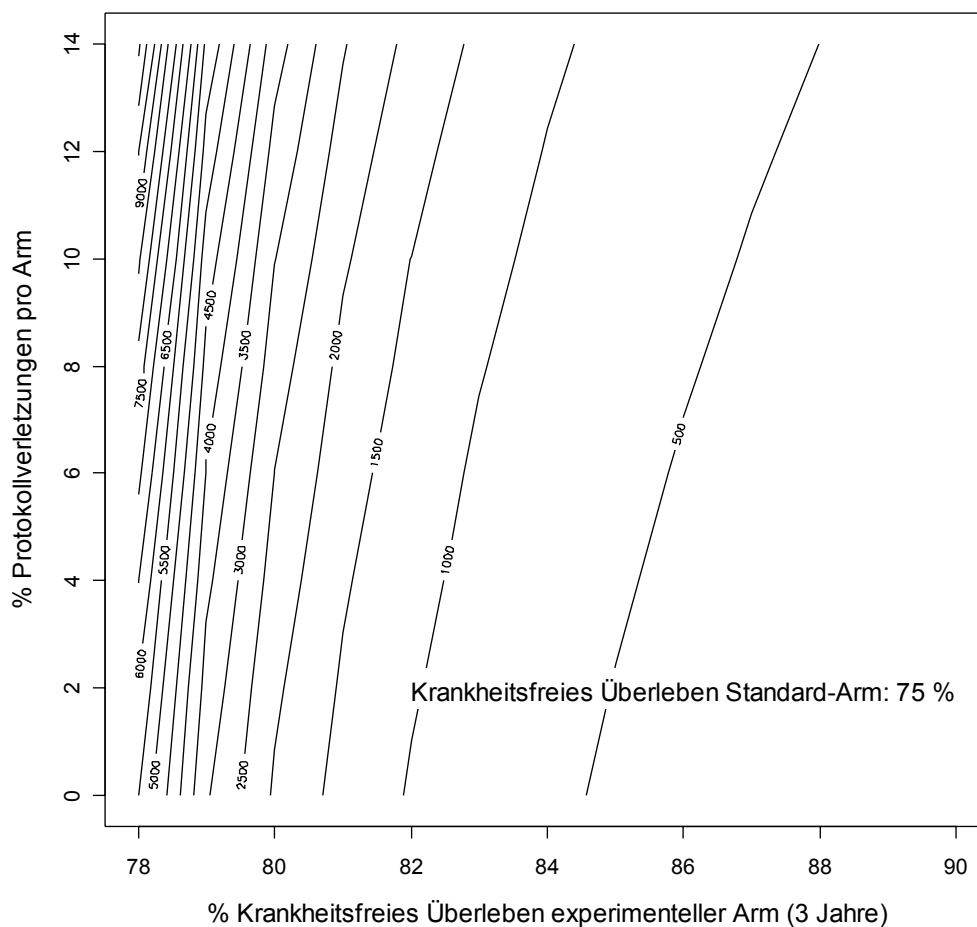


Abbildung 2: Benötigter Gesamtstichprobenumfang, um für den Logrank-Test eine Macht von 80% nach einer Rekrutierungsphase von 3 Jahren und minimal 2 Jahren Nachbeobachtungszeit zu erreichen, in Abhängigkeit vom krankheitsfreien Überleben im Prüfarm und dem Anteil von Protokollverletzungen.

13.3 Auswertungskollektive

Unter der 'Intent-to-treat'-Population werden alle randomisierten Patienten verstanden, wobei der Studienarm durch die Randomisationsentscheidung definiert wird, unabhängig von Protokollverletzungen oder Abbruch der Behandlung oder Dauer der Nachbeobachtungszeit.

Die 'Per-protocol'-Population setzt sich zusammen aus allen Patienten, die die Behandlung tatsächlich begonnen haben. Die Patienten werden in dem Arm analysiert, in dem sie tatsächlich behandelt wurden, unabhängig vom Randomisationsergebnis. Für die Interimsanalysen zur Sicherheit werden alle randomisierten Patienten, die die Behandlung begonnen haben, berücksichtigt.

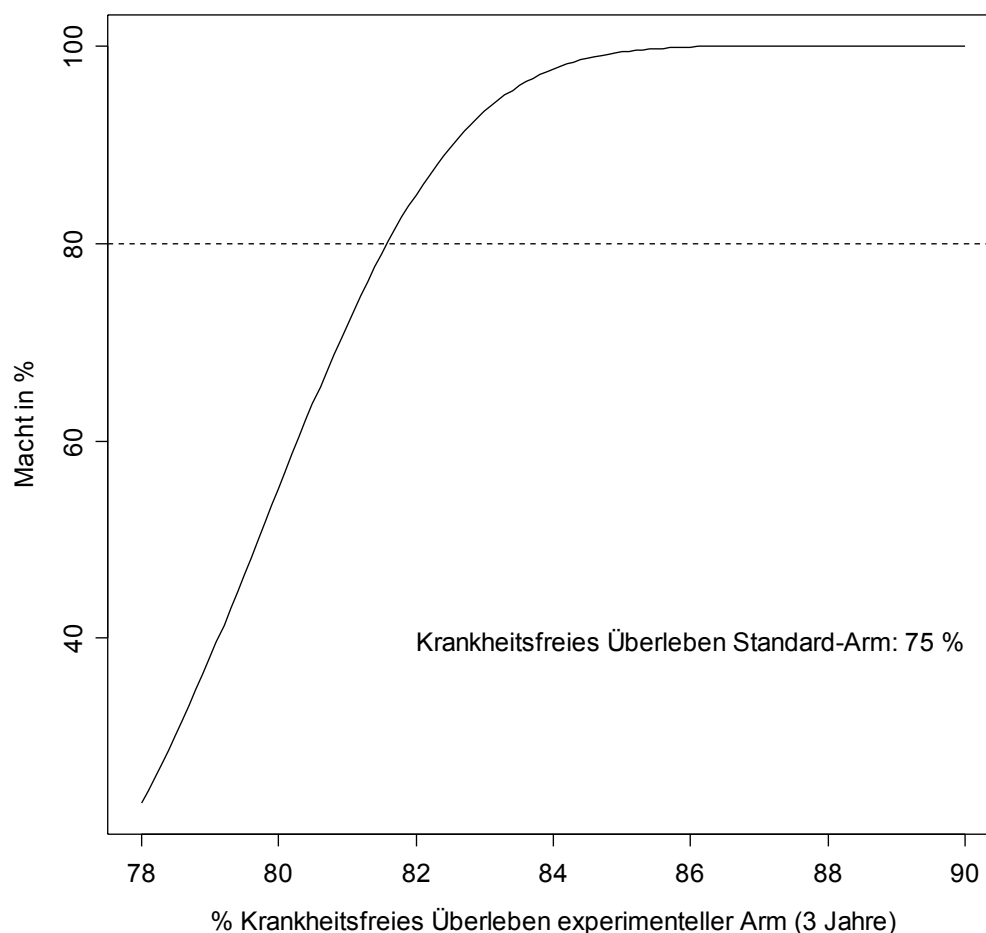


Abbildung 3: Darstellung der Macht des Logrank-Tests zum Niveau von 5% in Abhängigkeit des krankheitsfreien Überlebens für n = 1200 Patienten.

13.4 Statistische Auswertung

13.4.1 Prüfung der Hauptfragestellung

Die Hypothese zur Hauptzielgröße, wie in Abschnitt 13.1 definiert, wird, basierend auf der 'Intent-to-treat'-Population, mittels einer Logrank-Statistik geprüft. Die zugehörige Prüfverteilung wird aus der asymptotischen konditionalen Verteilung der Statistik in jedem Zentrum und hinsichtlich des wichtigsten prognostischen Faktors, dem Lymphknotenstatus zum Zeitpunkt der Randomisation (positiv/negativ) hergeleitet. Dies entspricht einer Stratifizierung nach teilnehmenden Zentren und dichotomem Lymphknotenstatus. Die Effektgröße wird durch den Punktschätzer und das 95%-Konfidenzintervall des Risiko-Verhältnisses ('hazard ratio') bestimmt. Kann diese Nullhypothese zum nominalen Niveau von 5% verworfen werden, und ist die obere Konfidenzgrenze des Risikoverhältnisses kleiner eins, führt dies zur Etablierung der Behandlung. Die Hauptzielgröße wird visualisiert durch Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven.

13.4.2 Interimsanalysen

Die Unsicherheiten, mit denen die Planung der benötigten Fallzahl sowohl aus methodischen Gründen wie Verteilungsannahmen als auch hinsichtlich des zu erwartenden Effektes behaftet sind, lassen ein sequentielles Vorgehen mit der Möglichkeit der Anpassung des benötigten Stichprobenumfangs sinnvoll

erscheinen. Eine Interimsanalyse, durchgeführt nachdem die minimale Nachbeobachtungszeit für die Hälfte der geplanten Patienten abgelaufen ist, könnte frühestens 3.5 Jahre nach Studienbeginn, also insbesondere nach Abschluss der Rekrutierungsphase und Ende der Behandlung der letzten randomisierten Patienten, durchgeführt werden. Somit müssen sich die Interimsanalysen auf die konfirmatorische Analyse der Nebenzielgrößen hinsichtlich der Sicherheit beschränken. Diese Analysen werden in jährlichen Intervallen durchgeführt, beginnend ein Jahr nach Studienbeginn, und führen zum Abbruch der Studie, wenn eine relevante Erhöhung der Toxizität im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm nachzuweisen ist (siehe Abschnitt 13.4.4).

Um eine möglichst frühzeitige Überlegenheit des en Arms postulieren zu können, und diese überlegene Behandlung neu erkrankten Patienten zugute kommen zu lassen, kann eine Interimsanalyse durchgeführt werden, wenn mindestens 50% der rekrutierten Patienten die minimale Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren abgeschlossen haben. Das nominale Niveau von 5% wird in diesem Fall gemäß der von Kim und DeMets [25] angegebenen alpha-spending Funktion für O'Brien-Fleming Pläne aufgeteilt [47]. Dabei wird der Anteil von Patienten mit abgeschlossener Nachbeobachtungszeit [12, 13] zugrunde gelegt.

13.4.3 Explorative Auswertungen

Sämtliche Auswertungen von Nebenzielgrößen, dies schließt die Interimsanalysen zur Sicherheit aus, verstehen sich explorativ, insbesondere wird keine Adjustierung für multiple Vergleiche vorgenommen. Zensierte Nebenzielgrößen werden analog der im Abschnitt 13.4.1 definierten Methodik analysiert. Nominale Zielgrößen werden auf ihre Gleichwertigkeit in beiden Studienarmen mittels einer aus den entsprechenden Kontingenztafeln abgeleiteten Chi-Quadrat-Statistik, ordinale Zielgrößen mittels einer entsprechenden linearen Statistik analysiert. Hierbei wird, wie in Abschnitt 13.4.1 beschrieben, die Prüfverteilung aus der asymptotischen konditionalen Verteilung in jedem Zentrum sowie für den Lymphknotenstatus hergeleitet. Zur Visualisierung werden Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurven angewandt (zensierte Nebenzielgrößen), Kontingenztafeln werden mittels Mosaikdarstellungen veranschaulicht.

13.4.4 Sicherheitsanalyse

Die Sicherheitsanalyse beruht auf den Toxizitätsgraden I bis V. Generell wird wegen der bekannten Neurotoxizität von Oxaliplatin eine Tendenz zu höheren Toxizitätsgraden erwartet, die jedoch folgende Grenzen nicht überschreiten dürfen:

- nicht mehr als 5 Prozentpunkte absolute Erhöhung von Grad-V-Toxizitäten im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm,
- nicht mehr als 20 Prozentpunkte absolute Erhöhung von Grad-IV-Toxizitäten im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm,
- nicht mehr als 30 Prozentpunkte absolute Erhöhung von Grad-III-Toxizitäten im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm.

Die Sicherheitsanalyse wird initial ein halbes Jahr nach Studienbeginn durchgeführt, wenn für mindestens 50 Patienten in jedem Arm die Therapie abgeschlossen wurde, ansonsten zu dem Zeitpunkt, zu dem mindestens 50 Patienten in jedem Arm die Therapie beendet haben. Danach finden die

Sicherheitsanalysen im jährlichen Abstand statt und beziehen sich auf das in Abschnitt 13.3 definierte Patientenkollektiv.

13.4.5 Prognostische Faktoren

Wenn die Nullhypothese abgelehnt werden konnte, werden alle bekannten klinischen Einflussgrößen auf ihre Eignung als prognostische Faktoren für die Hauptzielgröße untersucht. Dazu werden verschiedene Regressionsmodelle evaluiert, wie das Cox-Modell, Fraktionale Polynome [42], Überlebenszeitbäume [28, 46], wie sie etwa für das Kolonkarzinom von Radespiel-Tröger et al. [35] etabliert wurden, und Ensembles von Überlebenszeitbäumen [23]. Die Eignung der verschiedenen Modellansätze wird hinsichtlich der Prognosegüte bewertet [20].

13.5 Analyseplan und Präsentation der Ergebnisse

Grundlage der internen Analysen sowie jeder Veröffentlichung ist die Ablaufdarstellung der verschiedenen Studienphasen 'Randomisation', 'Behandlung' und 'Nachbeobachtung', jeweils unter Angabe der Anzahl und Gründe von Protokollverletzungen beziehungsweise Zensierung von Patienten im Sinne des CONSORT-Statements [33]. Neben der Beschreibung der Behandlungen im Prüf- und im Kontrollarm sind die Definitionen der Zielgrößen, wie im Protokoll angegeben, zu reportieren. Die Beschreibung der statistischen Analysen schließt die Darstellung des Randomisationsschemas ein, dabei sind die in diesem Abschnitt benannten Analysetechniken einzusetzen.

Appendix: Programm zur Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf der Invertierung der Machtfunktion des Logrank-Tests, welche wie im folgenden dargestellt implementiert wurde.

```
R> library(Hmisc)
R> samplesize <- function(pVerum, pNovum, ncomp) {
+   ss <- function(n) {
+     cpower(tref = 3, n = n, mc = 1 - pVerum/100, r = 1/((100 -
+       pVerum)/(pNovum - pVerum)) * 100, accrual = 3, tmin = 2,
+     noncomp.c = ncomp, noncomp.i = ncomp, pr = FALSE) -
+     0.8
+   }
+   nn <- uniroot(ss, lower = 10, upper = 90000)
+   nn$root <- ceiling(nn$root)
+   nn$root <- ifelse(identical(nn$root/2, floor(nn$root/2)),
+     nn$root, nn$root + 1)
+   nn
+ }
R> nplan <- round(samplesize(pVerum = 75, pNovum = 82, ncomp = 5)$root,
+ 0)
R> nplan
[1] 1182
```

14 Datenmanagement

Alle patientenbezogenen Daten werden in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Patient ist durch eine Patientenummer, die bei der Rekrutierung zugewiesen wird, seinem Geschlecht, Geburtsmonat und -jahr unverwechselbar gekennzeichnet. Der Prüfarzt führt eine vertrauliche Patientenliste, in der die Kenndaten mit dem vollen Patientennamen (und ggf. Krankenblattnummer) verbunden sind. Alle während der Studie erhobenen Daten werden vom Prüfarzt oder einer von ihm beauftragten Person in die entsprechenden Patientenerhebungsbögen (case report forms) eingetragen (siehe Anhang). Die Prüfbögen liegen als Durchschreibesatz vor. Das Original ist für die Studienzentrale, die Kopie bleibt beim Prüfarzt.

Die Bögen sind mit Tinte oder Kugelschreiber auszufüllen, Bleistifteintragungen sind nicht erlaubt. Korrekturen sind wie folgt vorzunehmen: Der falsche Eintrag wird mit einer einfachen Linie durchgestrichen, die korrekte Information daneben eingetragen und vom Prüfarzt oder einer vom Prüfarzt legitimierten Person (Study Nurse) mit Datum paraphiert und ggf. mit Angabe des Grundes der Korrektur versehen. Datenfelder, die wegen fehlender Information nicht ausgefüllt werden können, sind zu kommentieren. Die Bögen sind zeitnah auszufüllen und anschließend vom Prüfarzt zu kontrollieren, mit Datum zu unterschreiben und der Studienzentrale zuzuleiten.

Im biometrischen Zentrum werden die Daten per EDV erfasst. Die Eingabe erfolgt durch zwei Personen unabhängig voneinander. Die Überprüfung der Richtigkeit der Daten erfolgt durch Range-, Validitäts- und Konsistenz- und entsprechende Crosschecks. Nicht plausible oder fehlende Daten können nach Rücksprache mit dem Prüfarzt oder einer vom Prüfarzt legitimierten Person (Study Nurse) korrigiert bzw. ergänzt werden. Die Korrekturbelege werden zusammen mit den Prüfbögen aufbewahrt. Die validierten Daten werden in einer Datenbank abgelegt. Am Studienende wird nach Eingabe/Korrektur aller Eintragungen die Datenbank geschlossen. Dieser Vorgang wird dokumentiert.

Aufbewahrung der Studienunterlagen

Die Originale aller zentralen Studiendokumente einschließlich Dokumentationsbogen werden in der Studienzentrale für mindestens 15 Jahre nach Erstellung des Abschlussberichts aufbewahrt. Der Prüfarzt/Leiter des Prüfzentrums bewahrt die angefallenen administrativen Dokumente (Schriftverkehr mit Ethikkommission, Überwachungsbehörde, Studienleitung, Studienzentrale), die Patientenidentifikationsliste, die unterschriebenen Einwilligungserklärungen, Kopien der Dokumentationsbögen und der allgemeinen Studiendokumentation (Protokoll, Amendments) für die oben genannte Zeit auf. Originaldaten der Studienpatienten (Krankenakten) sind entsprechend der für die Prüfzentren gültigen Archivierungsfrist, aber nicht weniger als 15 Jahre aufzubewahren.

15 Qualitätssicherung

15.1 Standardisierung

Die Bewertungskriterien sind für alle Zentren einheitlich. Die standardisierte pathohistologische Untersuchung des Tumorsektates hinsichtlich Histomorphologie des Tumors (Typing, Grading) und Tumorausdehnung (ypTNM, R-Klassifikation) erfolgt entsprechend den Richtlinien in Anhang. Die pathohistologische Beurteilung der Tumorregression erfolgt nach einem von Dworak O. et al. etablierten Tumorregressionsgrading. Jedes Zentrum hat seine Labornormwerte zur Verfügung zu stellen. Jedes Labor wird anhand der Ringversuche routinemäßig validiert. Die Erfassung der Akut- und Spättoxizität erfolgt anhand der Bewertungskriterien der NCI-CTCAE, v3.0.

Kriterien für den Nachweis eines lokoregionären Tumorrezidivs bzw. von Fernmetastasen sind a) der histopathologische oder zytologische Nachweis (wenn immer möglich anzustreben) und b) die Vergrößerung des Tumors im zeitlichen Verlauf.

15.2 Monitoring /Source Data Verification

Monitoringbesuche finden vor, während und nach der Patienteneinbringung statt. Die Besuchsfrequenz während der laufenden Studie hängt von der Rekrutierung am Zentrum ab. Der Zugang des Monitors zu den Studienunterlagen wird durch die Prüfervereinbarung zugesichert.

Um die Qualität der Studie zu sichern, sind die folgenden Punkte laufend zu überwachen:

- Einhaltung der Rekrutierungsrate
- Einhaltung der Auswahlkriterien
- Einhaltung des Randomisationsprinzips
- Einhaltung der protokollgemäßen Behandlung
- Einhaltung der Untersuchungs- und Bewertungstermine

Zur Kontrolle der Datenqualität werden die folgenden Daten überprüft:

- formale Prüfung aller in den Dokumentationsbögen erfassten Merkmale und Messgrößen
- korrekte Übertragung von Krankenblattdaten in die Dokumentationsbögen (Source Data Verification)

15.3 Audits

Im Falle eines Audits durch eine Behörde oder den CRO sind alle Unterlagen uneingeschränkt durch den Prüfarzt zur Verfügung zu stellen.

16 Ethische Grundlagen

Die Durchführung der Studie geschieht in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, beschlossen durch das 18. World Medical Assembly, Helsinki, Finnland, Juni 1964; ergänzt durch das 29. World Medical Assembly, Tokyo, Japan, Oktober 1975; ergänzt durch das 35. World Medical Assembly, Venedig, Italien, Oktober 1983, Hongkong, September 1989, im Oktober 1996 in

Sommerset West, Ost Afrika und 2000 in Edinburgh, Scotland. Sie liegt als Anlage diesem Prüfplan bei.

Ethikkommission

Vor Beginn der Prüfung werden der Prüfplan und die Patienteninformation und -einwilligungserklärung der für den Studienleiter zuständigen Ethikkommission unter Verweis auf die Zulassungs-Nr. bei der zuständigen Bundesoberbehörde zur Begutachtung vorgelegt. Die Studie darf erst nach Vorliegen des Votums der Ethikkommission begonnen werden. Der Ethikkommission werden umgehend alle Änderungen im Studienprotokoll sowie alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, und die die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, mitgeteilt. Eventuelle Empfehlungen und Hinweise der Ethikkommission werden in den Prüfplan eingearbeitet.

Die Prüfärzte dürfen an der Entscheidung der Ethikkommission nicht mitwirken. Es werden eine Liste der Kommissionsmitglieder sowie die Satzung der Ethikkommission angefordert.

17 Gesetzliche und administrative Regelungen

Die Prüfung wird in Übereinstimmung mit den gültigen legislativen Anforderungen, dem Deutschen Arzneimittelgesetz (AMG 1976 und Novellen), den Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimittel (Bundesanzeiger Nr. 243 vom 30.12.1987), den ICH Harmonised Tripartite Guideline for Good Clinical Practice, gültig seit dem 17.01.1997, durchgeführt. Der Leiter der klinischen Prüfung kann eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln vorweisen.

Allgemeine Anzeigepflicht

Vor Beginn der Studie werden das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie die für den LKP und die weiteren Prüfärzte zuständigen Landesbehörden gemäß § 67 (1) AMG über die geplante Prüfung informiert.

Patientenversicherung

Für alle an der Studie teilnehmenden Patienten wird entsprechend § 40 Abs. 1 Nr. 8 und Abs. 3 AMG bei dem Gerling-Konzern, Vertrieb Deutschland GmbH, Regionalzentrum Südwest, HR-Betrieb, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt abgeschlossen.

Versicherungsschein-Nr.:70-005890284-7

Versicherungsnehmer: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Höchstgrenze 500.000.00 € pro Patient).

Um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden, muss jede Gesundheitsschädigung, die als Folge der Teilnahme an der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, bei o.g. Adresse unverzüglich angezeigt werden. Die Meldepflicht liegt beim Patienten.

Der Versicherte hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.

Im Todesfall fällt die Meldepflicht auf den Rechtsnachfolger (Erbe). Der Todesfall ist innerhalb von 48 Stunden zu melden. Wird eine Gesundheitsschädigung im Rahmen der Studie nicht gemeldet, so erlischt der Versicherungsanspruch. Dies gilt auch für den Fall, dass sich der Patient nicht an die ärztlichen Anweisungen hält und z.B. ohne den Prüfarzt darüber zu informieren Medikamente einnimmt, die während der Studie nicht erlaubt sind.

Während der Dauer dieser Prüfung darf sich der Patient einer anderen klinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit seinem Prüfarzt unterziehen.

Des Weiteren besteht die Verpflichtung, alle unerwünschten Ereignisse und auch zusätzlich eingenommene Medikamente dem behandelnden Arzt sofort mitzuteilen.

Der Prüfarzt steht dem Patienten jederzeit für die Klärung noch offener Fragen zu Verfügung. Der Patient hat das Recht jederzeit in die beim Prüfarzt liegenden Versicherungsbedingungen Einsicht zu nehmen.

Aufklärung und Einwilligungserklärung des Patienten

Vor Aufnahme in die klinische Prüfung wird jeder Patient darüber informiert, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und dass er jederzeit ohne Angabe von Gründen, und ohne, dass ihm hierdurch ein Nachteil erwächst, aus der Studie ausscheiden kann. Sollten jedoch unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Grund für das Ausscheiden sein, so hat der Patient diese dem Prüfarzt mitzuteilen.

Der Patient wird vom behandelnden Arzt über das zu prüfende Arzneimittel und die möglichen unerwünschten Begleiterscheinung informiert. Gleichzeitig werden ihm Wesen, Bedeutung, Tragweite, erwartete Vorteile, mögliche Risiken der Studie und Alternativbehandlung erklärt. Die Aufklärung umfasst auch die Unterrichtung des Patienten über den bestehenden Versicherungsschutz und die Obliegenheiten des Versicherten. Dem Patienten wird ausreichend Zeit und Gelegenheit gegeben, offene Fragen zu klären. Darüber hinaus wird dem Patienten ein Formblatt „Patienteninformation“ ausgehändigt, das alle wichtigen Informationen nochmals in schriftlicher Form enthält.

Die Einwilligung des Patienten muss schriftlich v o r Studienbeginn erfolgen. Der Patient muss die Einwilligungserklärung eigenhändig unterschreiben und datieren und erklärt damit seine freiwillige Teilnahme an der Studie und seine Absicht, den Erfordernissen der Studie und den Anweisungen des Prüfarztes während der Studie Folge zu leisten sowie der Fragen gewissenhaft zu beantworten, die ihm im Verlauf der klinischen Prüfung gestellt werden.

Die Einwilligungserklärung liegt in zweifacher Ausfertigung vor. Dabei ist vorgesehen; dass ein Exemplar beim Prüfarzt verbleibt und das andere Exemplar dem Patienten mitgegeben wird. Erst nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung ist diese gültig und der Patient kann, sofern er die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, in die Studie eingeschlossen werden.

Mit der Einwilligungserklärung erklärt der Patient zugleich, dass er mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Sponsor, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde einverstanden ist.

Der Prüfarzt bestätigt durch Unterschrift in dem jeweiligen Patientenprüfbogen verbindlich, dass ein individuelles Aufklärungsgespräch stattgefunden hat und von Seiten des Patienten eine unterschriebene Einwilligungserklärung vorliegt. (siehe Appendix)

Datenschutz und Schweigepflicht

Alle im Verlauf der klinischen Prüfung erhobenen Befunde werden auf elektronische Datenträger gespeichert und streng vertraulich behandelt.

Zum Schutz dieser Daten sind organisatorische Maßnahmen getroffen, die eine Weitergabe an unbefugte Dritte verhindern. So werden während der gesamten Dokumentations- und Auswertungsphase die Patienten lediglich anhand ihres Geschlechts, Geburtsjahrs und der individuellen Patientennummer identifiziert, während der volle Name des Patienten nicht in Erscheinung tritt. Die einschlägigen Bestimmungen der länderspezifischen Datengesetzgebung sind vollumfänglich erfüllt.

Der Prüfarzt ist verantwortlich dafür, zu jedem Patienten ausreichende Informationen (Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Patienteneinwilligungserklärung) aufzubewahren (um notfalls einen Patienten identifizieren zu können).

Zur Überprüfung der Daten dürfen durch den Auftraggeber bevollmächtigte Personen, sowie Vertreter in- und ausländischer Behörden beim Studienarzt Einblick in die personenbezogenen Krankenunterlagen nehmen. Alle Daten bleiben vertraulich und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Diese Unterlagen müssen entsprechend den GCP-Richtlinien mindestens 15 Jahre lang aufbewahrt werden.

18 Unterschriften des Prüfzentrums**Zentrums-Nr.:** _____

Ich habe den Prüfplan sorgfältig gelesen und überprüft; mit den darin genannten Anforderungen und Bedingungen bin ich einverstanden und willige ein, die Prüfung entsprechend den Grundsätzen der Guten Klinischen Praxis (GCP) und den Anforderungen der Zulassungsbehörden bezüglich des Originaldatenabgleichs und des Auditing / der Inspektion der Prüfung durchzuführen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, das Prüfmaterial, einschließlich der Medikation, nur so einzusetzen, wie es im Prüfplan vorgegeben ist. Ich nehme zur Kenntnis, dass Änderungen des Prüfplans nur in Form von Ergänzungen, die schriftlich vom Leiter der Klinischen Prüfung genehmigt werden müssen, vorgenommen werden dürfen.

Ich nehme zur Kenntnis, dass jede Prüfplanverletzung zum vorzeitigen Abbruch der Prüfung führen kann.

Ich bin damit einverstanden, jedes klinische unerwünschte Ereignis, das als schwerwiegend gilt, unabhängig davon, ob es als therapiebedingt eingeschätzt wird oder nicht, innerhalb eines Arbeitstages an

WiSP Wissenschaftlicher Service Pharma
Karl-Benz-Str. 1
40764 Langenfeld
Tel.: 02173/85313-0
Fax: 02173/85313-11

[Redaktionelle Ergänzung; 04.09.2006] zu melden.

Verantwortlicher Prüfarzt
Name, Klink, Abteilung

Datum

19 Literatur

1. Alonso V, Salud A, Escudero P, et al. Preoperative chemoradiation with oxaliplatin and 5-fluorouracil in locally advanced rectal carcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;abstract #3607.
2. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.
3. Aschele C, Friso ML, Pucciarelli S, et al. A phase I-II study of weekly oxaliplatin, 5-fluorouracil continuous infusion and preoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. Ann Oncol 2005;16:1140-6.
4. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Preoperative radiation (Preop RT) in rectal cancer: effect and timing of additional chemotherapy (CT) 5-year results of the EORTC 22921 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2005;abstract #3505.
5. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. Radiother Oncol 2004;72:15-24.
6. Camma C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer. A meta-analysis. The Journal of the American Medical Association 2000;248:1008-15.
7. Carraro S, Roca EL, Cartelli C, et al. Radiochemotherapy with short daily infusion of low-dose oxaliplatin, leucovorin, and 5-FU in T3-T4 unresectable rectal cancer: a phase II IATTTGI study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:397-402.
8. Casado E, De Castro J, Castelo B, et al. Phase II study of neoadjuvant treatment of rectal cancer with oxaliplatin, raltitrexed and radiotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;abstract #3746.
9. Caussanel JP, Levi F, Brienza S, et al. Phase I trial of 5-day continuous venous infusion of oxaliplatin at circadian rhythm-modulated rate compared with constant rate. J Natl Cancer Inst 1990;82:1046-50.
10. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. Lancet 2001;358:1291-304.
11. De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 1997;33:214-9.
12. DeMets DL, Gail MH. Use of logrank tests and group sequential methods at fixed calendar times. Biometrics 1985;41:1039-44.
13. DeMets DL. Group sequential procedures: calendar versus information time. Stat Med 1989;8:1191-8.
14. Duck LR, Sempoux C, Honhon B, et al. A phase II study of preoperative oxaliplatin, capecitabine, and external beam radiotherapy in patients with locally advanced rectal adenocarcinoma. Proc Am Soc Clin Oncol 2004;abstract #3552.
15. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 1985;312:1465-72.
16. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: the Lyon R0-04 phase II trial. J Clin Oncol 2003;21:1119-24.

17. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
18. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.
19. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, McDonald A, et al. Preliminary phase II SOCRATES study results: Capecitabine (CAP) combined with oxaliplatin (OX) and preoperative radiation (RT) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;abstract #3575.
20. Graf E, Schmoor C, Sauerbrei W, et al. Assessment and comparison of prognostic classification schemes for survival data. *Stat Med* 1999;18:2529-45.
21. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:386-96.
22. Hohenberger W. The effect of specialization or organization in rectal cancer surgery. In: Soreide O, Norstein J, Hrsg. *Rectal cancer surgery*. Berlin: Springer, 1996:353-63.
23. Hothorn T, Lausen B. Bagging tree classifiers for laser scanning images: a data- and simulation-based strategy. *Artif Intell Med* 2003;27:65-79.
24. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638-46.
25. Kim K, DeMets DL. Design and analysis of group sequential tests based on the type I error spending rate function. *Biometrika* 1987;74:149-54.
26. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
27. Lachin JM, Foulkes MA. Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance, and stratification. *Biometrics* 1986;42:507-19.
28. LeBlanc M, Jacobson J, Crowley J. Partitioning and peeling for constructing prognostic groups. *Stat Methods Med Res* 2002;11:247-74.
29. Machover D, Diaz-Rubio E, de Gramont A, et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996;7:95-8.
30. Maindrault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). GERCOR. *Eur J Cancer* 1999;35:1338-42.
31. Mathe G, Kidani Y, Triana K, et al. A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (I-OHP). *Biomed Pharmacother* 1986;40:372-6.
32. Merkel S, Mansmann U, Siassi M, et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:298-304.
33. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357:1191-4.
34. Pendyla L, Creaven PJ, Shah G, et al. In vitro cytotoxicity studies of oxaliplatin in human tumor cell lines. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1997;38:311(abstr).

35. Radespiel-Tröger M, Hohenberger W, Reingruber B. Improved prediction of recurrence after curative resection of colon carcinoma using tree-based risk stratification. *Cancer* 2004;100:958-67.
36. Raymond E, Djeloul S, Buquet-Fagot C, et al. Oxaliplatin (LOHP) and cisplatin (CDDP) in combination with 5-FU, specific thymidylate synthase (TS) inhibitors (AG337, ZD1694), and topoisomerase I (Topo-I) inhibitors (SN38, CPT-11) in human colonic, ovarian, and breast cancers. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1996;37:291(abstr).
37. Rödel C, Grabenbauer GG, Papadopoulos T, et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3098-104.
38. Rödel C, Sauer R. Sphinktererhaltende Operationen nach Kurzzeit-Radiotherapie und konventionell fraktionierter Radiochemotherapie beim Rektumkarzinom: Geht die Kontroverse weiter? *Strahlenther Onkol* 2004;180:396-9.
39. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005;23:8664-70.
40. Sauer R. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German rectal cancer study (CAO/ARO/AIO-94). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:124-5.
41. Sauer R, Hipp M, Liersch T, et al. Multicenter phase II trial of preoperative radiotherapy with concurrent and adjuvant capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer. *Annals of Oncology* 2006;O10.04.
42. Sauerbrei W, Royston P. Building multivariable prognostic and diagnostic models: Transformation of the predictors by using fractional polynomials. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A.* 1999;162:71-94.
43. Schmiegel W, Pox C, Adler G, et al. Neue Leitlinie "Kolorektales Karzinom". *Z Gastroenterol* 2004;42:1129-77.
44. Schmiegel W, Pox C, Adler G, et al. S3-Leitlinienkonferenz "Kolorektales Karzinom" 2004. *Z Gastroenterol* 2004;17:1129-77.
45. Schoenfeld DA. Sample-size formula for the proportional-hazards regression model. *Biometrics* 1983;39:499-503.
46. Schumacher M, Holländer N, Schwarzer G, et al. Prognostic factor studies. In: Crowley J, Hrsg. *Statistics in oncology*. New Aork, Basel: Marcel Dekker, 2001:321-78.
47. Schumacher M, Schulgen G. *Methodik klinischer Studien*. Heidelberg: Springer Verlag, 2002.
48. Sebag-Montefiore D, Glynne-Jones R, Falk S, et al. A phase I/II study of oxaliplatin when added to 5-fluorouracil and leucovorin and pelvic radiation in locally advanced rectal cancer: a Colorectal Clinical Oncology Group (CCOG) study. *Br J Cancer* 2005;93:993-8.
49. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980-7.
50. Tucci E, Algeri R, Giulianotti PC, et al. Preoperative capecitabine, oxaliplatin and high-dose pelvic conformal radiotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;abstract #3646.
51. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. *Br J Surg* 1997;84:1130-5.

15 Appendices

- Patienteninformation und Einwilligungserklärung
- Skalen für den Allgemeinzustand
- Präoperative Stadieneinteilung von Rektumkarzinomen nach Mason
- SOP Strahlentherapie
- SOP Chirurgie
- SOP Pathohistologische Untersuchung
- Fragebögen zur Lebensqualität
- Teilnehmende Prüfärzte/Kliniken
- NCI Common Toxicity Criteria
- Deklaration von Helsinki

**Hier den Briefkopf des
Prüfzentrums sowie Namen,
Anschrift und Telefonnummer
des Prüfers einfügen!**

***Studie der Phase-III: Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie
mit 5-Fluorouracil
im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten
Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin
beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III***

Patienteninformation

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

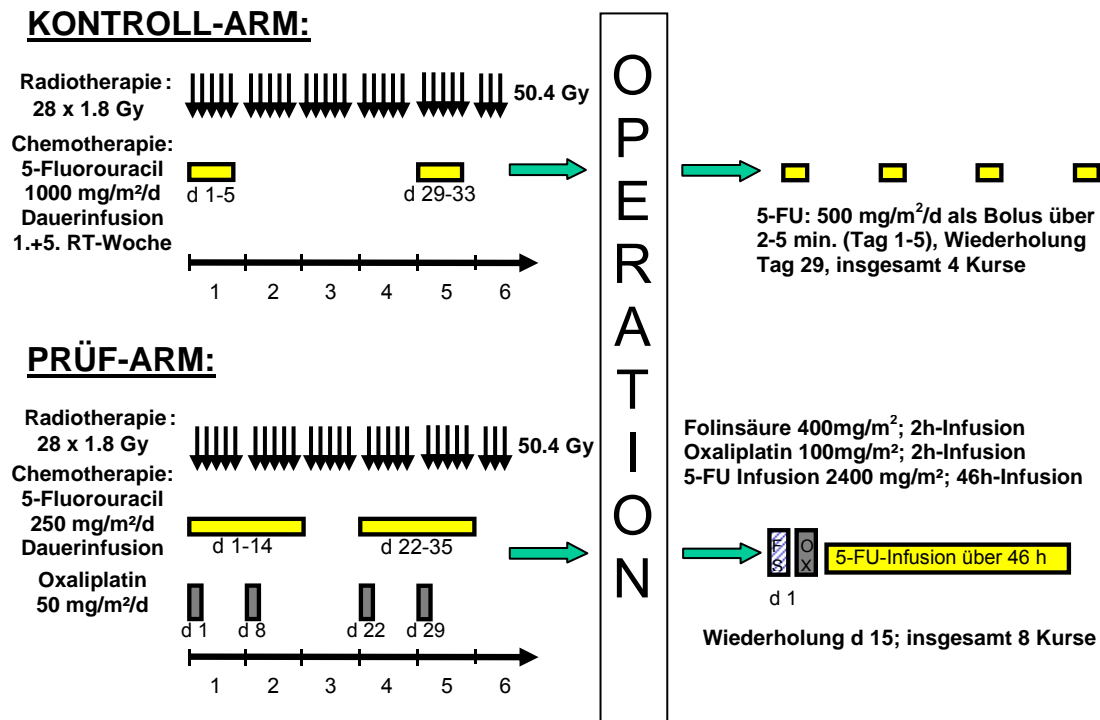
Die folgenden Ausführungen sollen Sie eingehend über die geplante Behandlung informieren und Ihnen helfen, die Entscheidung über Ihre Teilnahme an dieser Studie zu treffen. Diese wird nach den Prinzipien des Weltärztebundes, niedergelegt in der Deklaration von Helsinki, und nach Beratung und positivem Votum durch die für diese Studie zentrale Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

Ihr Arzt hat Sie darüber informiert, dass Sie an einem Enddarmtumor leiden. Nach dem Stand der Wissenschaft wird dieser Tumor am besten durch eine Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie sowie durch eine Operation behandelt. Aus vorausgegangenen Studien ist bekannt, dass eine präoperative, d.h. vor der Operation verabreichte Radiochemotherapie in der Lage ist, den Tumor deutlich zu verkleinern. Dadurch werden die Bedingungen für eine nachfolgende Operation verbessert. Der Tumor kann so nämlich häufiger vollständig entfernt bzw. so operiert werden, dass Sie keinen dauerhaften künstlichen Ausgang benötigen. Auch konnten wir nachweisen, dass ein lokales Rezidiv, also ein Wiederauftreten des Tumors an gleicher Stelle, nach einer solchen Vorbehandlung deutlich seltener auftritt als bei primärer Operation und anschließender Radiochemotherapie.

Die präoperative Radiotherapie und die Operation sind bei diesem Therapieverfahren weitgehend standardisiert und optimiert. Als chemotherapeutische Standardbehandlung gilt die intravenöse Gabe von 5-Fluorouracil (5-FU) während der Radiotherapie sowie vier weitere Kurse Chemotherapie mit 5-FU in vierwöchigem Abstand nach der Operation. Mittlerweile haben wir jedoch neben 5-FU auch andere Wirkstoffe zur Verfügung. Dazu gehört die Substanz Oxaliplatin. Dieses Medikament wird beim Kolonkarzinom bereits mit Erfolg eingesetzt, dort allerdings ohne Kombination mit einer Strahlenbehandlung. Unklar ist bislang, ob die Kombination aus präoperativer Radiotherapie und postoperativer Chemotherapie mit 5-FU plus Oxaliplatin genauso wirksam oder sogar effektiver ist als die Standard-Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie mit 5-FU alleine. Dies wollen wir durch diese Studie herausfinden. Dabei erhalten Patienten, die ihr Einverständnis zu einer Studienteilnahme geben, als Chemotherapie entweder die Standardbehandlung mit 5-FU (Arm 1) oder eine Chemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (Arm 2). Zur Wirkungsverstärkung von 5-FU wird in Arm 2 während der postoperativen Chemotherapie

auch die Substanz Calciumfolinat verabreicht. Die Radiotherapie und die Operation sind in beiden Armen identisch. Nach welchem Arm Sie, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, behandelt werden, entscheidet nicht ihr behandelnder Arzt, sondern wird „per Zufall“ entschieden. Durch ein solches randomisiertes Studiendesign (eng. „random“ = Zufall) ist es möglich, am Ende der Studie möglichst objektive Ergebnisse zu erhalten.

Studienschema



Kontrollarm

5-Fluorouracil:

Im Rahmen der simultanen präoperativen Radiochemotherapie erhalten Sie an den Tagen 1-5 und 29-33, also in der ersten und fünften Bestrahlungswoche, eine 120-stündige Dauerinfusion in einer Dosierung von 1000 mg/m²/kg pro Tag. Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy ausgeführt.

Nach Abschluss der Radiochemotherapie wird bis zur Operation ein Intervall von 4 bis 6 Wochen eingehalten. Während dieser Zeit klingen die möglichen Beschwerden durch die Radio- und Chemotherapie ab und der Tumor wird kleiner.

Im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie 4 Wochen nach Operation erhalten Sie eine tägliche Infusionsbehandlung mit 500 mg/m² 5-FU als 2-5-minütige Kurzinfusion an fünf aufeinander folgenden Tagen. Insgesamt werden vier Kurse dieser Chemotherapie mit dreiwöchiger Pause appliziert (Behandlungszeit also 16 Wochen).

Prüfarm

5-Fluorouracil:

Im Rahmen der simultanen präoperativen Radiochemotherapie erhalten Sie an den Tagen 1-14 und 22-35 eine Dauerinfusion über jeweils 14 Tage über eine Pumpe in einer Dosierung von 250 mg/m²/kg pro Tag.

Oxaliplatin:

Zusätzlich wird an den Tagen 1, 8, 22 und 29 eine 2-stündige Infusion mit Oxaliplatin in einer Dosierung von 50 mg/m²/kg verabreicht.

Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie und wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy ausgeführt. Nach Abschluss der Radiochemotherapie wird bis zur Operation ein Intervall von 4 bis 6 Wochen eingehalten. Während dieser Zeit klingen die möglichen Beschwerden durch die Radio- und Chemotherapie ab und der Tumor wird kleiner.

Im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie 4 Wochen nach Operation erhalten Sie folgendes Therapieschema:

Oxaliplatin: 100 mg/m² als 2-stündige Infusion am Tag 1
Calciumfolinat: 400 mg/m² als 2-stündige Infusion am Tag 1
5-Fluorouracil: 2400 mg/m² als 46-stündige-Dauerinfusion

Dieses Schema wird in 14-tägigen Abständen wiederholt bis insgesamt 8 Kurse verabreicht sind (entsprechend 16 Wochen Behandlungszeit).

Die Behandlungsdauer beträgt demnach 30 bis 34 Wochen, an die sich eine Nachbeobachtungsphase von 5 Jahren nach den Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft anschließt.

Wir achten darauf, dass diese Therapie so schonend wie möglich durchgeführt wird. Trotz sorgfältiger Durchführung sind Nebenwirkungen jedoch nicht immer zu vermeiden. Ihr Arzt wird sie mit Medikamenten lindern, gegebenenfalls auch die Dosierung der Chemotherapie und die Radiotherapie anpassen. Folgende Nebenwirkungen können auftreten:

Mögliche Nebenwirkungen durch 5-FU:

- Blutbildungsstörungen (rote und weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) mit den Risiken einer Infektion, Blutarmut oder Blutungsneigung
- Schmerzen und Entzündungen der Rachen- oder Mundschleimhaut, der Speiseröhre oder des Enddarms sowie Rötung, Schuppen- und Bläschenbildung an Händen und Füßen.
- In den Tagen während und nach der Chemotherapie ist mit weichem Stuhlgang zu rechnen, im Einzelfall auch mit starkem wässrigem Durchfall.
- Oberbauchbeschwerden mit Übelkeit und Erbrechen
- In seltenen Fällen wurden bei Patienten schwere, lebensbedrohliche Herzschäden (Herzrhythmusstörungen, Herzmuskelschwäche, Angina pectoris bis Herzinfarkt und plötzlicher Herztod) beschrieben.
- Allergische Reaktionen bis zum Schock sind sehr selten.
- Kopfschmerzen, Schwindel, Parkinson-ähnliche Symptome sowie sehr selten Sprachstörungen, Verwirrtheit und Krampfanfälle
- Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Leberwerten, in sehr seltenen Fällen wurden Lebernekrosen beobachtet.
- Unter Umständen kann es auch zu einem vorübergehenden Haarausfall kommen.

Mögliche Nebenwirkungen durch Calciumfolinat:

- Calciumfolinat kann das Toxizitätsrisiko von 5-Fluorouracil verstärken, besonders bei älteren und geschwächten Patienten. Die häufigsten Anzeichen sind ein Abfall der weißen Blutkörperchen, eine Schleimhautentzündung und starker Durchfall.
- Sehr selten sind allergische Reaktionen

Mögliche Nebenwirkungen durch Oxaliplatin:

- Blutbildungsstörungen (rote und weiße Blutkörperchen, Blutplättchen) mit den Risiken einer Infektion, Blutarmut oder Blutungsneigung
- Oxaliplatin kann eine ausgeprägte Übelkeit, Appetitlosigkeit, Durchfall und Bauchschmerzen auslösen. Diese Symptome können jedoch durch sehr wirksame Tabletten fast immer vollständig beseitigt werden. Diese Medikamente werden Ihnen vorsorglich vor jeder Infusion verabreicht, um von vornherein keine Übelkeit aufkommen zu lassen.
- Oxaliplatin hat eine dosislimitierende Neurotoxizität: Diese äußert sich meist mit Missempfindungen und Kribbeln an den Extremitäten, insbesondere den Finger- und Zehenspitzen und wird oft durch Kälteexposition ausgelöst. Die Dauer dieser Beschwerden, die sich normalerweise zwischen den Behandlungszyklen zurückbilden, nimmt mit zunehmender Anzahl von Behandlungszyklen zu. Eventuell ist eine Dosisanpassung oder Therapieunterbrechung nötig. Die funktionellen Beschwerden beinhalten Schwierigkeiten bei der Ausübung feinmotorischer Bewegungen. Bei der Mehrzahl der Fälle bessern sich die neurologischen Symptome nach Therapieunterbrechung oder -abschluss. Selten können auch plötzlich einschießende Missempfindungen in der oberen Schluckstraße auftreten, die durch Kälteexposition ausgelöst werden und von Ihnen eventuell als Luftnot wahrgenommen werden.
- Allergische Reaktionen mit Bronchospasmen (akute Luftnot), Fieber, Blutdruckabfall, Hautausschlag, Bindehautentzündung und anaphylaktischem Schock.
- Sehr selten sind Fälle von Schwerhörigkeit oder Lungengerüstveränderungen berichtet worden.

Mögliche Nebenwirkungen durch die Radiotherapie und durch die Kombination der Radiotherapie mit den oben genannten Substanzen:

Durch die Bestrahlung kann es ebenfalls zu Durchfällen kommen. Selten kommt es auch zu Darmkrämpfen mit Schleim- und Blutabgängen aus dem Darm. Weiterhin kann es zu Blasenreizungen mit verstärktem Harndrang und Schmerzen beim Wasserlassen kommen. Theoretisch können bei der der Bestrahlung folgenden Operation vermehrt Wundheilungsstörungen auftreten. Ferner können sowohl bestrahlungsbedingt als auch durch die Operation Verdauungsbeschwerden, Darmverklebungen und Darmverengungen in der Folgezeit auftreten. Es ist nicht auszuschließen, dass durch die Kombination der Radiotherapie mit den drei oben genannten Substanzen eventuell eine erhöhte Toxizität der Einzelsubstanzen und/oder der Bestrahlungsbehandlung auftritt.

Bitte informieren Sie Ihren behandelnden Arzt, wenn Sie eine dieser Beschwerden während oder auch nach der Behandlung an sich bemerken. Engmaschige Kontrolluntersuchungen mit regelmäßigen Blutabnahmen und körperlichen Untersuchungen gewährleisten außerdem, dass wir ernstere Nebenwirkungen frühzeitig erkennen und mit entsprechenden Medikamenten oder einer Reduzierung der Chemotherapie reagieren können.

Schwangerschaft und Stillzeit, Empfängnischutz

Schwangere Frauen und stillende Mütter dürfen an der Studie nicht teilnehmen. Frauen und Männer müssen während und für mindestens 6 Monaten nach der Behandlung eine sichere Verhütungsmethode anwenden, damit eine Konzeption verhindert wird. Gegebenfalls wird Ihnen Ihr behandelnder Arzt diesbezüglich nähere Empfehlungen geben. Bei Frauen kann bei Bestrahlung der Eierstöcke eine dauerhafte Unfruchtbarkeit entstehen sowie der Ersatz der natürlichen weiblichen Hormone notwendig werden.

Bedienung von Maschinen und Teilnahme am Straßenverkehr

Die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen und die Sicherheit bei der Teilnahme am Straßenverkehr können beeinträchtigt sein.

Hinweis auf das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung jederzeit zurückziehen zu können

Selbstverständlich ist die Teilnahme an dieser Untersuchung freiwillig. Sie haben ausreichend Bedenkzeit, um Ihre Entscheidung zu treffen. Auch wenn Sie sich zunächst für die Teilnahme entschieden haben, kann diese Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen von Ihnen wieder zurückgenommen werden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für die weitere Behandlung bei Ihrem Arzt entstehen. Auch der Arzt kann die klinische Prüfung aufgrund eigener Entscheidung vorzeitig beenden.

Vertraulichkeit der Unterlagen, Datenschutz

Die ärztliche Schweigepflicht und die Datenschutzbestimmungen werden voll beachtet. Die mit dieser Prüfung zusammenhängenden Daten werden zu wissenschaftlichen Zwecken nur verschlüsselt, also ohne Namen und Adresse des Patienten, verwertet.

Versicherungsschutz

Grundsätzlich kann bei der Anwendung von Arzneimitteln nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden, dass schädliche Nebenwirkungen auftreten. Sollte daher wider Erwarten bei dieser Studie eine ernste Schädigung eintreten, werden mögliche Schadensersatzansprüche über eine gesetzlich vorgeschriebene Versicherung mit einer Versicherungssumme pro Person von 500.000 Euro abgesichert. Diese Probandenversicherung wird über den Gerling-Konzern, Vertrieb Deutschland GmbH, Regionalzentrum Südwest, HR-Betrieb, Theodor-Heuss-Allee 108, 60486 Frankfurt (Versicherungsschein-Nr.:70-005890284-7; Versicherungsnehmer: Deutsche Krebsgesellschaft e.V.) abgeschlossen. Auf Wunsch werden wir Ihnen gerne die allgemeinen Versicherungsbedingungen aushändigen, die über nähere Einzelheiten der Probandenversicherung informieren.

Damit dieser Versicherungsschutz im Schadensfall nicht gefährdet wird, treffen den Versicherten bzw. seine Angehörigen folgende Obliegenheiten:

1. Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich zu unterrichten.
2. Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, ist dem Versicherer unverzüglich anzuzeigen.
3. Der Versicherer hat alle zweckmäßigen Maßnahmen zu treffen, die der Aufklärung der Ursache und des Umfangs des eingetretenen Schadens und der Minderung dieses Schadens dienen.
4. Auf Verlangen des Versicherers ist der behandelnde Arzt – als solcher gilt auch ein Konsiliararzt oder ein gutachterlich tätiger Arzt – zu veranlassen, einen Bericht über die Gesundheitsschädigung und, nach dem Abschluss der ärztlichen Behandlung, einen Schlussbericht zu erstatten; außerdem ist dafür Sorge zu tragen, dass alle etwas weiter noch von dem Versicherer geforderten Berichte des behandelnden Arztes geliefert werden. Alternativ kann der Versicherte den behandelnden Arzt von der ärztlichen Schweigepflicht entbinden, damit der Versicherer die vorab genannten Berichte direkt beim Arzt anfordern kann.
5. Die behandelnden Ärzte, auch diejenigen, von denen der Versicherte aus anderen Anlässen behandelt oder untersucht worden ist, und die Sozialversicherungsträger sowie andere Versicherer, wenn dort die Gesundheitsschädigung gemeldet ist, sind zu ermächtigen, dem Versicherer auf Antrag Auskunft zu erteilen.

Angebot der weiteren Unterrichtung

Der behandelnde Arzt ist bereit, alle Fragen zu dieser Untersuchung in Einzelheiten zu erläutern. Dieses Angebot besteht auch während der gesamten Behandlungsdauer. Der

behandelnde Arzt wird Sie auch über alle neuen Erkenntnisse, die die Entscheidung zur Studienteilnahme beeinflussen können, informieren.

Wir hoffen, durch unsere Ausführungen Ihr Verständnis für die Notwendigkeit zur Durchführung dieser klinischen Untersuchung gefunden zu haben. Mit Ihrer Bereitschaft zur Teilnahme können Sie dazu beitragen, die Behandlungsmöglichkeiten Ihrer eigenen Erkrankung zu verbessern und so auch anderen Patienten zu helfen.

Die Studienleitung

Ihr Ansprechpartner vor Ort ist: _____

(Tel.:)

**Hier den Briefkopf des
Prüfzentrums sowie Namen,
Anschrift und Telefonnummer
des Prüfers einfügen!**

***Studie der Phase-III: Präoperative Radiochemotherapie und adjuvante Chemotherapie
mit 5-Fluorouracil
im Vergleich zu einer präoperativen Radiochemotherapie und adjuvanten
Chemotherapie mit 5-Fluorouracil plus Oxaliplatin
beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom im UICC-Stadium II und III***

Einwilligungserklärung

Hiermit erkläre ich _____

dass ich durch Frau/ Herrn Dr. _____

über die Diagnose und den weiteren Verlauf meiner Erkrankung, ferner über das Ziel, das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite des oben erwähnten Studienvorhabens aufgeklärt wurde. Im Einzelnen erstreckte sich das Aufklärungsgespräch auf:

- die Art der Erkrankung, ihre Behandlungsmöglichkeiten und die Prognose
- das Ziel des Studienvorhabens
- die Art und Durchführung der geplanten präoperativen Radiochemotherapie und der postoperativen Chemotherapie sowie ihre Nebenwirkungen und Risiken
- die Notwendigkeit der therapiebegleitenden Behandlung
- die Art und Durchführung der geplanten begleitenden Untersuchungen sowie ihre Risiken und Unannehmlichkeiten
- die Aufzeichnungen, Weitergabe und Nutzung von Daten zur wissenschaftlichen Auswertung.
- die Notwendigkeit des Empfängnisschutzes im Falle der Studienteilnahme gebärfähiger Frauen

Informationen und Einwilligungserklärung zum Datenschutz:

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende Einwilligung voraus:

- 1) Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und pseudonymisiert (d.h. ohne Namensnennung)***
 - a) an den Auftraggeber/Studienleiter der Studie zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung sowie***
 - b) an die zuständige Überwachungsbehörde (Landesamt oder Bezirksregierung) oder die zuständige Bundesbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und***

Medizinprodukte, Bonn) zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden.

- 2) Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers oder der zuständigen Überwachungsbehörde bzw. der zuständigen Bundesbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.**
- 3) Für den Fall, dass die klinische Prüfung auch im Ausland durchgeführt wird, bin ich damit einverstanden, dass zur Überprüfung der Studie meine aufgezeichneten Daten pseudonymisiert auch an die zuständigen ausländischen Überwachungsbehörde weitergeleitet werden und dass ein zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen ausländischen Überwachungsbehörde in meine personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.**
- 4) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung der Angaben über meine Gesundheit ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall dieses Widerrufs erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um**
 - a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen,**
 - b) sicherzustellen, dass schutzwürdige Interessen der betroffenen Person nicht beeinträchtigt werden,**
 - c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen**

Ich bin informiert worden, dass eine Patientenversicherung für die Teilnahme an dieser Studie abgeschlossen wurde. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit meine Einwilligung zur Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen. Die oben genannten Punkte habe ich verstanden, alle von mir gestellten Fragen wurden mir beantwortet. Ich hatte Gelegenheit und ausreichend Zeit, mich für die Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Dabei wurde ich nicht von meinem behandelnden Arzt oder einem anderen Klinikangehörigen beeinflusst.

Ich bin bereit, an der Studie teilzunehmen und willige in die Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten ein. Eine Kopie der Patienteninformation und der Einwilligungserklärung wurden mir ausgehändigt.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ort, Datum

Unterschrift aufklärender Arzt

Anlage

Skalen für den Allgemeinzustand

	Karnofsky Index		ECOG Zubrod/WHO AJCC
100 %	Normalzustand, keine Beschwerden, keine manifeste Erkrankung	0	Volle Aktivität, normales Leben möglich
90 %	Normale Leistungsfähigkeit, minimale Krankheitssymptome		
80 %	Normale Leistungsfähigkeit mit Anstrengung, geringe Krankheitssymptome	1	eingeschränkte Aktivität, aber noch leichte Arbeit möglich
70 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, arbeitsunfähig, kann sich selbst versorgen		
60%	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht gelegentlich fremde Hilfe	2	Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, muß sich weniger als 50 % der Tageszeit hinlegen/ruhen; nicht bettlägerig
50 %	Eingeschränkte Leistungsfähigkeit, braucht krankenschwägerische und häufige ärztliche Betreuung, nicht dauernd bettlägerig		
40 %	Patient bettlägerig, braucht spezielle Pflege	3	Selbstversorgung sehr eingeschränkt; mehr als 50 % der Tageszeit ruhebedürftig (Bett/Sessel); Pflege/Hilfe notwendig
30 %	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege ist notwendig		
20%	Patient ist schwerkrank, Krankenhauspflege und supportive Therapie erforderlich	4	bettlägerig und völlig pflegebedürftig
10%	Patient ist moribund, Krankheit schreitet rasch fort	5	
0 %	Patient ist tot		

Anlage

Präoperative Stadieneinteilung von Rektumkarzinomen nach Mason

Stadium	Definition	Korrelation zur Tiefeninfiltration
I	Gut beweglich	Submucosa
II	Beweglich	Muscularis propria
II	Wenig beweglich	Mäßig ausgedehnt periproktal
IV	Fixiert	Ausgedehnt periproktal, Infiltration der Umgebung

SOP Strahlentherapie

1) Technische Voraussetzungen

- Linearbeschleuniger (6-25 MeV-Photonen, vorzugsweise ≥ 10 MeV)
- Bestrahlungsplanungs-CT des Beckens in Bestrahlungsposition (Schichtdicke höchstens 1,0 cm, empfohlen werden 0,5 cm, bei Konturierung der Zielvolumina 0,3 cm). Die CT-Planung sollte mit enteraler Kontrastierung erfolgen, um den Anteil an Dünndarmschlingen im Bestrahlungsvolumen objektivieren zu können.
- Therapiesimulator (Lokalisation und Röntgendokumentation der Bestrahlungsfelder)

2) Lagerung

Die Patienten sollten in Bauchlage gelagert werden. Die Anwendung eines „Belly-Boards“ wird dringend empfohlen. Sollte der Patient aus individuellen Gründen (Lagerungsstabilität, störender Anus praeter, etc.) in Rückenlage bestrahlt werden, empfehlen wir, dass der Patient zur Reduzierung des Dünndarmvolumens im Bestrahlungsvolumen mit voller Blase bestrahlt wird. Patientenlagerung, Hautmarkierungen und Einstellungen am Gerät werden fotodokumentiert.

3) Bestrahlungsplanung

Die Bestrahlungsplanung erfolgt grundsätzlich 3D-gestützt mit Hilfe des Planungs-CT's. Die Bestrahlung erfolgt isozentrisch in 3- oder 4-Felder-Technik mit individuellen Absorbern (MLC, Bleiabsorber), ggf. unter Einsatz von Keilfiltern zur Dosishomogenisierung. Die Referenzdosis wird gemäß ICRU 50 an einem Referenzpunkt im Zielvolumen spezifiziert, der repräsentativ für das Zielvolumen ist (i.d.R. in der Zentralstrahlebene im Isozentrum). Die 95%-Isodose soll das Zielvolumen umschließen, die Maximaldosis soll die Referenzdosis um nicht mehr als 7% überschreiten.

Zielvolumen-Definitionen:

GTV: Makroskopischer Primärtumor und makroskopisch befallene Lymphknoten

CTV: GTV plus mesorektale, präsakrale und iliakal interne Lymphknoten

PTV: CTV plus 1 cm Sicherheitssaum in alle Richtungen

Konventionelle Planung mit orthogonalen Röntgenbildern

Bei dieser Technik werden die Feldgrenzen in Bezug auf knöcherne Strukturen und eingebrachte röntgendichte Kontrastierungen (Blase, Rektum, Analkanal mit Marker an der Anokutanlinie) festgelegt. Der Abstand des unteren Tumorpols zur Anokutanlinie und der Linea dentata muß durch vorherige Rektoskopie bestimmt werden. Für Tumoren im mittleren Rektumdrittel (6-12 cm von der Anokutanlinie, gemessen mit einem starrer Rektoskop) kann die untere Feldgrenze oberhalb des analen Sphinkterkomplexes platziert werden (Abb. 1). Bei Tumoren im unteren Rektumdrittel (< 6 cm von der Anokutanlinie) sollte der Analkanal bis zum distalen Marker eingeschlossen werden (Abb. 2). Das GTV muss bei dieser Technik auf die orthogonalen Filme projiziert werden, die ventrale Feldgrenze muss mindestens 2 cm, die laterale Feldgrenze 3 cm vom GTV entfernt sein (Abb. 3).

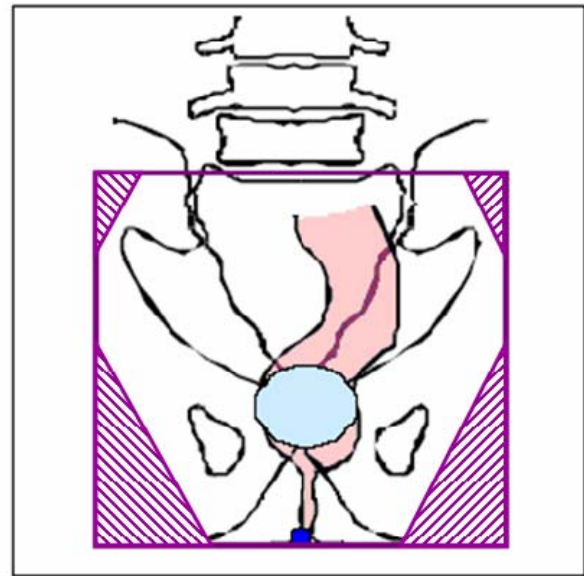
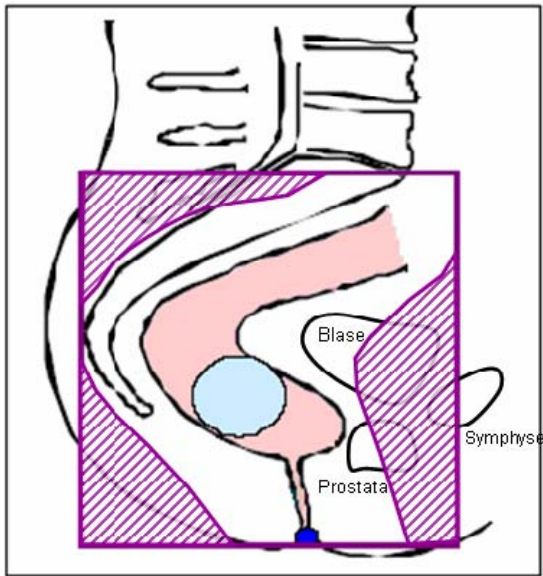


Abbildung 1

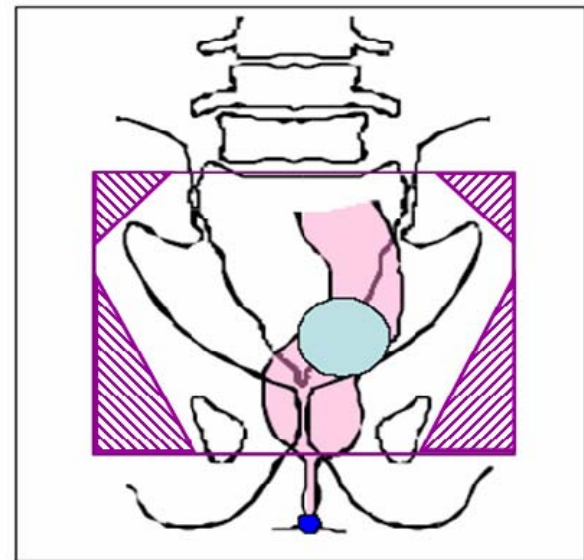
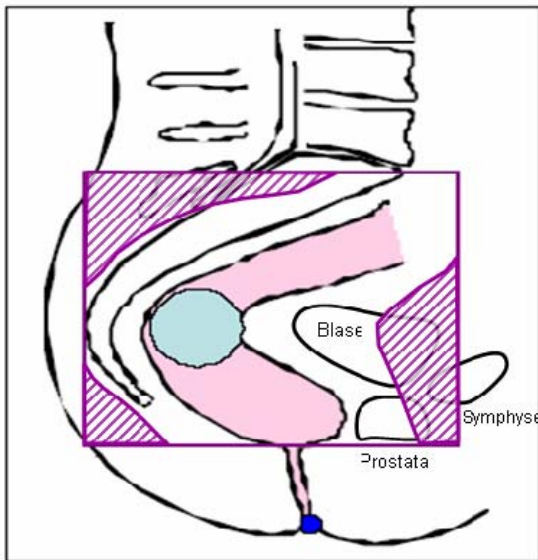


Abbildung 2

Empfohlene Feldgrenzen für die Bestrahlung des Planungszielvolumens

Kranial:	Zwischenwirbelraum LWK 5/S1
Kaudal:	Oberrand des Analkanals, mindestens aber 3 cm unterhalb des Tumorunterpols. Bei Tumoren im unteren Rektumdrittel (Tumorunterrand < 6 cm von der Anokutanlinie): Einschluss des Analkanals)
lateral:	1-2 cm lateral der Linea terminalis
dorsal:	hintere Kreuzbeinbegrenzung
Ventral:	mindestens 2 cm ventral der vorderen Tumorgrenze, Hinterwand der Blase, Prostata und Vagina

3D-CT Simulation mit Konturierung der Zielvolumina

Nach Konturierung des GTV auf Grundlage des Planungs-CT's in Bestrahlungsposition (auch hier Marker an der Anokutanlinie!), ggf. unter Hinzunahme weitere Informationen durch die Rektoskopie, den endorektalen Ultraschall und die MRT-Diagnostik, erfolgt die Konturierung des CTV. Dieses umfasst das GTV plus Risikoareale für eine mikroskopische Tumorausbreitung, also die mesorektalen, präsakralen sowie iliakal internen Lymphknoten. Bei Tumorbefall benachbarter Organe wie Blase, Prostata, Samenblasen und Uterus können auch die iliakal externen Lymphknoten, bei Tumorbefall des unteren Vaginaldrittels oder des Analkanals die inguinalen Lymphknoten befallen sein. Bei tiefsitzenden Tumoren (< 6 cm von der Anokutanlinie) sollen auch der anale Sphinkterkomplex sowie die Fossa ischiorectalis ins CTV integriert werden. Bei der 3D-Bestrahlungsplanung sind auch non-koplanare Einstrahlwinkel möglich.

Bestrahlung: Fraktionierung, Dosis, Verifikationsaufnahmen

Die Radiotherapie beginnt an Tag 1 der Chemotherapie, wann immer möglich an einem Montag, nach dem Beginn der 5-FU-Infusion und (im Prüfarm) nach der ersten Oxaliplatingabe. Sie wird mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy im Referenzpunkt nach ICRU 50 einmal täglich und fünfmal wöchentlich in 28 Fraktionen über 5-6 Wochen bis zu einer Gesamtreferenzdosis von 50,40 Gy ausgeführt. Verifikationsaufnahmen (per Film oder elektronisch) aller Felder müssen bei der Ersteinstellung des Patienten am Linearbeschleuniger und im weiteren Verlauf 1x wöchentlich erfolgen. Bei Abweichung vom mehr als 0.5 cm von den Simulationsaufnahmen oder DRR's muss eine Korrektur erfolgen.

Nebenwirkungen der Radiotherapie und Dosismodifikation

Als akute Nebenwirkungen einer Bestrahlung sind eine radiogene Enteritis und Zystitis sowie eine radiogene Hautreaktion zu erwarten. Diese können durch die Chemotherapie verstärkt werden. Die Behandlung ist symptomatisch (Spasmolytika, Analgetika, Antidiarrhoika nach Bedarf, lokale Hautpflege). Diese Nebenwirkungen klingen in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Bestrahlungsende ab. In schweren Fällen kann die Behandlung kurzfristig (bis zu einer Woche) unterbrochen werden. Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Radiotherapie zwingen, sind selten. In diesem Fall ist die Studienzentrale umgehend zu informieren.

Eine Unterbrechung oder gar der Abbruch der Radiotherapie ist prinzipiell im Ermessen des verantwortlichen Radioonkologen. Folgende Empfehlungen können jedoch gegeben werden.

Toxizitätsgrad	Diarrhoe	Radiotherapie
0	Keine Diarrhoe, keine erhöhte Stuhlfrequenz	Fortsetzen
1	weniger als 4 Stühle/Tag über dem Level vor RT	Fortsetzen
2	mehr als 4-6 Stühle/Tag über dem Level vor RT	fortsetzen/Gabe von Loperamid
3	mehr als 7-9 Stühle/Tag trotz antidiarrhoischer Medikation, Inkontinenz (wenn der Pat. vor RT kontinent war)	Unterbrechung der RT für max. 7 Tage. Wenn sich der Stuhlgang darunter nicht normalisiert, Abbruch der RT
4	mehr als 10 Stühle/Tag, blutiger Stuhl, parenterale Substitution und/oder Ernährung nötig	Abbruch der RT

SOP Chirurgie

Die Standards der Chirurgie gliedern sich in solche die der Qualitätssicherung dienen und solche, die der Qualitätskontrolle dienen, wobei die Qualitätskontrolle selbstverständlich ihrerseits eine qualitätssichernde Maßnahme ist.

1 Qualitätssicherung

Die chirurgische Qualität wird auf verschiedenen Wegen sichergestellt.

- Definition und Standardisierung des operativen Vorgehens.
- Dokumentation des Vorgehens und der intraoperativen Entscheidungen in einem ausführlichen Operationsbericht.
- Gegenseitiges Besuchs- und Hospitationsprogramm.
- Qualitätskontrolle.

Durch diese Maßnahmen soll eine möglichst optimale und möglichst flächendeckend einheitliche chirurgische Qualität erreicht werden. Unabhängig davon wird nach individuellem Chirurgen stratifiziert um die mutmaßlich zwischen einzelnen Chirurgen verbleibenden Qualitätsunterschiede unter den Studienarmen auszubalancieren.

1.1 Chirurgisches Vorgehen bei der Operation

Die Festlegung bestimmter Vorgehensweisen und Prinzipien der Operation des Rektumkarzinoms unter Studienbedingungen dient der Definition und Standardisierung der zentral bedeutsamen Operationsschritte und auf diese Weise der Qualitätssicherung. Abweichungen von dem hier beschriebenen Vorgehen sind jederzeit möglich, bedürfen im Allgemeinen aber der Begründung im Operationsbericht.

Das gesamte chirurgische Vorgehen muß konform sein mit der im Jahr 2004 erarbeiteten und publizierten S3-Leitlinie zur Therapie des kolorektalen Karzinoms. Der vollständige Text ist nachzulesen unter

www.krebsgesellschaft.de/wub_clevidenzbasiert_kolorektaleskarzinom.html oder auf der Internetseite der AWMF. Die wesentlichen Schritte einer standardisierten Radikaloperation sind:

- Der Zugangsweg ist zwar prinzipiell sowohl offen als auch laparoskopisch bzw. laparoskopisch-assistiert möglich, aber aus Gründen der Homogenität des Studienkollektives sollen nur offen operierte Patienten eingeschlossen werden.
- Die nachfolgende Exploration des Situs soll beschrieben werden. Eine intraoperative Ultraschalluntersuchung (IOUS) der Leber ist nicht obligat, wird aber empfohlen. Aus dem Operationsbericht soll aber hervorgehen, ob eine IOUS durchgeführt wurde oder wie ggf. auf anderem Weg eine Lebermetastasierung ausgeschlossen wurde.
- Es sowohl möglich, präliminär die Gefäße (Arteria und Vena mesenterica inferior) zentral zu durchtrennen, als auch zuerst den Darm zu mobilisieren.
- Die A. mesenterica inferior kann sowohl zentral, als auch peripher des Abganges der Colica sinistra-Gefäße durchtrennt werden. Die Höhe der Durchtrennung muß aus dem Operationsbericht hervorgehen. Das gleiche gilt für die V. mesenterica inferior.
- Aus dem Operationsbericht soll weiterhin hervorgehen, ob die linke Kolonflexur mobilisiert wurde oder nicht und ob das autonome Nervensystem mit seinen unterschiedlichen Anteilen (Plexus hypogastricus superior, Nervi hypogastrici, Nervi pelvici bzw. erigenti, Plexus hypogastricus inferior) geschont werden konnte. Verletzungen oder tumorbedingt notwendige Opferung von Teilen des autonomen Nervensystems sind zu beschreiben.

- Die Auslösung des Rektum aus der Excavatio sacralis erfolgt obligat allseits scharf und unter Mitnahme des Mesorektums in seiner gesamten Zirkumferenz. Stumpfe Dissektion ist ebenso zu vermeiden wie das Setzen von Klemmen oder Ligaturen im kleinen Becken. Abweichungen von der optimalen Präparationsebene nach lateral können tumorbedingt erforderlich sein. Dann müssen ggf. Anteile der Iliaca interna-Gefäße geopfert werden. Dies ist im Operationsbericht zu beschreiben.
- Als „scharfe Dissektion“ gilt definitionsgemäß der Gebrauch der Präparierschere, der bipolaren Schere, des Skalpells sowie auch des Wasserstrahldissektors oder des Ultraschalldissektors. Falls mit der monopolaren Diathermie im kleinen Becken präpariert und koaguliert wird, ist insbesondere entlang dem Verlauf der autonomen Nerven auf die Vermeidung von Hitzeschäden zu achten.
- Das Mesorektum wird stets zirkumferenziell vollständig präpariert und am Präparat belassen. Bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels erfolgt eine totale mesorektale Exzision (TME) in ganzer Länge. Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels genügt ein Sicherheitsabstand nach aboral von ca. 5 cm. Dabei ist es obligat, das Mesorektum in der vorgesehenen Resektionsebene im rechten Winkel zu durchtrennen. Dies ist in der Regel nur möglich, wenn zuvor eine vollständige Mobilisierung aus der Excavatio sacralis bis zur Levatorplatte erfolgte. Entsprechende Beschreibungen im Operationsbericht sind notwendig. Dies gilt insbesondere auch für evtl. Verletzungen des Überzuges über das Mesorektum, der Fascia pelvis visceralis.
- Bei tiefsitzenden Tumoren wird in der Regel ventral der Denonvillier-Faszie präpariert. Bei ventralem Tumorsitz ist dies zur Vermeidung von Tumoreinrissen oder einer R1-Resektion obligat. Bei dorsalem Tumorsitz kann zugunsten einer besseren Schonung des Plexus prostaticus ggf. davon abgewichen und dorsal der Faszie vorgegangen werden. Die Präparationsebene muß aus dem Operationsbericht ersichtlich sein.
- Alle dem Tumor anhängenden Nachbarorgane werden (ganz oder teilweise) en bloc mit dem Tumor reseziert, wenn der Verdacht auf eine Infiltration besteht.
- Eine R2-Resektion muß exakt beschrieben werden. Bei lokaler R2-Resektion im Becken wird empfohlen, den Ort zurückgelassenen Tumorgewebes mit Klips zu markieren.
- Insbesondere müssen tumorbelassende Operationen in aller Ausführlichkeit begründet werden. Bei angenommener technischer Irresektabilität muß postoperativ eine zweite Meinung durch einen von der Studienleitung bestimmten Referenzchirurgen eingeholt werden.
- Die Wiederherstellung der intestinalen Kontinuität kann in jeder Weise erfolgen, durch maschinelle Naht, ebenso wie durch manuelle Naht, durch Doppelklammertechnik, durch End-zu-End, wie durch Seit-zu-End-Anastomose. Bei tiefer anteriorer oder intersphinkitärer Resektion, kann eine Pouchanlage J-Pouch, Koloplastie-Pouch, Zökum-Pouch erfolgen. Die jeweils verwendete Technik muß aus dem Operationsbericht hervorgehen, da dies Einflüsse auf die postoperative Kontinenz haben kann.

1.2 Operationsbericht

Der Operationsbericht ist ein vollständiges Dokument des gesamten Eingriffes und gleichzeitig eines der wichtigsten Instrumente der Qualitätskontrolle. Daher sollen alle wesentlichen operativen Maßnahmen und verwendete Instrumente (speziell für die Auslösung des Rektums aus der Excavatio sacralis) im Operationsbericht beschrieben und alle wichtigen intraoperativen Entscheidungen nachvollziehbar dargelegt werden (vergl. X.1.1). Die Operationsberichte müssen für jeden Patienten in anonymisierter Form an die

Studienzentrale eingesandt werden. Sie werden von den Referenzchirurgen überprüft. Das Fehlen notwendiger Angaben muß dabei in der Regel als ein Qualitätsmangel des Eingriffes (und nicht allein des Operationsberichtes) angesehen werden. Im Rahmen des internen Monitorings werden darüber hinaus weiterhin, wie schon bei der Vorgängerstudie die Operationsberichte bei den halbjährlichen Studientreffen exemplarisch überprüft und diskutiert.

1.3 Gegenseitiges Besuch- und Hospitationsprogramm

Auf ein hierarchisches System mit Instruktoren, die den einzelnen Zentren und Operateuren die wesentlichen Prinzipien der standardisierten Radikaloperation vermitteln, wird bewußt verzichtet. Stattdessen soll ein kollegialer Austausch durch ein gegenseitiges Besuchsprogramm auf freiwilliger Basis die Qualität allgemein verbessern.

Es wird dazu empfohlen, daß jeder Chirurg der an der Studie als Operateur teilnimmt und nicht selbst Referenzchirurg ist, mindestens einmal im Verlauf der Studie bei einem der Referenzchirurgen hospitiert und zusätzlich mindestens einmal pro Jahr einer Operation in einer der an der Studie teilnehmenden Kliniken beiwohnt. Über die Hospitationen und Besuche sollte jeweils ein kurzer Bericht verfasst und an die Studienzentrale versandt werden. Zumindest sollte die Studienzentrale, auch wenn kein Bericht vorgelegt wird über Datum und Art der Hospitation bzw. des Besuches informiert werden.

Auf Wunsch stellt die Studienzentrale weitere Unterstützung zur Verfügung in Form von Lehrvideos des standardisierten operativen Vorgehens oder bei Bedarf auch durch Besuch eines der Referenzchirurgen in einem der beteiligten Zentren.

2 Qualitätskontrolle

Die Qualitätskontrolle ist ebenfalls ein Instrument der Qualitätssicherung, naturgemäß aber schwieriger durchführbar, als die übrigen Sicherungsmaßnahmen. In der vorliegenden Studie erfolgt die Qualitätskontrolle einerseits durch die Kontrolle der Operationsberichte (vergleiche X.1.2), andererseits zu einem wesentlichen Teil im Rahmen der patho-histologischen Aufarbeitung der Operationspräparate. Standardmäßig wird ein Präparat nativ und unaufgeschnitten am Ende des Eingriffes an den Pathologen übersandt. Dieser überprüft die äußeren Merkmale, insbesondere die Intaktheit der Fascia pelvis viszeralis, prüft die Frage, ob ein Einriß oder Einschnitt in den Tumor vorliegt, fotografiert das Präparat in standardisierter Weise von dorsal und ventral und vermisst es (vergl.). Die Photographien des Präparates werden gemeinsam mit dem anonymisierten Pathologiebericht, ebenso wie der Operationsbericht (s. o.) an die Studienzentrale gesandt und von den Referenzpathologen gemeinsam mit den Referenzchirurgen überprüft.

SOP Pathohistologische Untersuchung

Neben der Untersuchung und Dokumentation üblicher Parameter wie Tumorgröße, Infiltrationstiefe, Lymphknotenstatus, Tumorlokalisierung, Differenzierungsgrad, Lymphgefäß-, Venen- und Perineuralscheideninvasion muss besonders auf die Qualität der totalen mesorektalen Exzision geachtet werden. Die Tumorresektate werden in frischem unversehrtem Zustand dem Pathologen übersandt. Zur Verifikation der Qualität des chirurgischen Vorgehens ist im pathohistologischen Gutachten festzuhalten, ob die Kriterien einer adäquaten Mesorektumexzision erfüllt sind. Diese sind:

1) Ausmaß der Mesorektumentfernung

- a) bei Karzinomen des mittleren und unteren Drittels (distaler Tumorrand weniger als 12 cm von der Anokutanlinie, gemessen mit dem starren Rektoskop) : Sog. totale Mesorektumexzision (TME), d.h. Entfernung des Mesorektums bis zum Beckenboden,
- b) bei Karzinomen des oberen Rektumdrittels: sog. partielle Mesorektumexzision (PME), d.h. Entfernung des Mesorektums bei Messung in situ mindestens 5 cm, bei Messung am frischen, nicht ausgespannten Resektat mindestens 3 cm vom distalen makroskopischen Tumorrand entfernt.

2) Qualität der Mesorektumentfernung:

- a) bei TME und PME: Oberflächenbeschaffenheit des Resektates: Diese ist bei hoher Qualität des chirurgischen Eingriffe glatt und intakt (mit lipomähnlichem Aussehen), ohne Defekte und ohne Einrisse der Grenzlamelle (sog. mesorektale oder viszerale oder viszeral pelvine Faszie). Umschriebene Defekte der Grenzlamelle zeigen suboptimale Qualität. Ausgedehnte Defekte, insbesondere solche mit sichtbarer Rektummuskulatur oder gar Einrisse bis ins Lumen sind als nicht adäquate Mesorektumexzision anzusehen.
- b) bei PME keine konusartige distale Durchtrennung des Mesorektums (kein sog. Coning): Die distale Durchtrennung des Mesorektums erfolgt in allen teilen 90° zur Längsachse des Darmes, in den äußeren Anteilen des Mesorektums in gleicher Höhe wie in den inneren Anteilen und in der Muskelwand des Rektums.

Zur Objektivierung der Qualität der TME ist wird innerhalb der Studie gefordert:

Die Photodokumentation der Tumorresektate:

- a) Aussenseite des frischen Rektates von vorne und hinten
- b) Nach Lamellierung des fixierten Tumorgewebes alle Lamellen mit Tumor nebeneinander auflegen und photographieren.

Eine formale Klassifikation für die Beurteilung der Qualität der Mesorektumexzision durch den Pathologen wurde von Quirke in den Neunzigerjahren zunächst für den Gebrauch in Leeds entwickelt [5] und dann in z.T. leicht modifizierter Form in einigen englischen Studien zum Rektumkarzinom eingesetzt. Eine nur geringfügig variierte aktuelle Version wurde bei einem kleinen Teil der Patienten der holländischen TNM/Radiotherapie-Studie [4] verwendet, wird auch in der laufenden englischen CORE-Studie benutzt [3] und in den USA empfohlen [1]. Daher soll diese Klassifikation verwendet werden. Darin wird zwischen 3 Kategorien unterschieden:

- **Komplette Mesorektumexzision („good“):** Mesorektum intakt, mit nur kleinen Unregelmäßigkeiten der glatten Oberfläche, kein Defekt größer als 5mm, kein Coning, bei querer Lamellierung glatter zirkumferentieller Resektionsrand
- **Nahezu komplette Mesorektumexzision („moderate“):** Mesorektum mit unregelmäßiger Oberfläche, aber an keiner Stelle Muscularis propria sichtbar (abgesehen von der Ansatzstelle der Levatormuskulatur), mäßiges Coning erlaubt, bei querer Lamellierung mäßiggradige Unregelmäßigkeiten des zirkumferentiellen Resektionsrandes
- **Inkomplette Mesorektumexzision („poor“):** geringe Menge von Mesorektum, an der Oberfläche Defekte bis zur Muscularis propria, bei querer Lamellierung sehr unregelmäßiger zirkumferentieller Resektionsrand.

Fakultativ: Beurteilung nach postoperativer Farbstoffdarstellung mit Tusche oder spezieller Farbe [6].

Die A. mesenterica sup. oder die A. rectalis sup. wird mit Methlenblau oder Tusche gefüllt. Dabei kann zwischen drei Klassen unterschieden werden:

- Klasse 1: Kein Farbstoffaustritt während und nach der Injektion: Komplette totale Mesorektumexzision.
- Klasse 2: Punktförmige(r) Farbstoffaustritt(e) während oder nach Injektion: oft makroskopisch nicht eindeutig erkennbare Einrisse des Mesorektums
- Klasse 3: Flächenhafter Farbstoffaustritt: makroskopisch unvollständige Mesorektumentfernung

Behandlung des frischen Resektates

1. Sorgfältige Betrachtung des intakten Resektates an der Oberfläche:
 - a. Suche nach etwaigen Tumorperforationen.
 - b. Suche nach Arealen, in denen der Tumor möglicherweise bis an die Oberfläche reicht, Markierung dieser zur späteren histologischen Untersuchung.
2. Eröffnung des Präparates oberhalb und unterhalb des Tumors, im allgemeinen an der Vorderwand, bei insulären Tumoren so, dass der Tumor nicht durchschnitten wird.
3. Messung des makroskopischen Abstandes des distalen Tumorrandes von der aboralen Resektionslinie am frischen Resektat ohne Zug und ohne Ausspannen.
4. Makroskopische Befunderhebung
 - Länge des Präparates
 - größter longitudinaler Durchmesser, größter transversaler Durchmesser des Tumors
 - makroskopische Wuchsform: polypoid-gestielt, polypoid-tailliert, polypoid-sessil, plattenartig (plateauartig), ulzerös, szirrhös
 - Lage des Tumors zur peritonealen Umschlagfalte
 - assoziierte Läsionen, insbesondere Polypen
5. Aufspannen des Präparates auf Korkplatte (ohne Zug) zur Formalinfixation

Bearbeitung des Resektates nach Fixation

1. Lamellierende Querschnitte durch den Tumor und das anhaftende perirektale Gewebe, Auswahl jener Scheibe, in der nach dem makroskopischen Befund der Tumor der perirektalen Oberfläche des Präparates am nächsten kommt, Einbettung dieser Scheibe entweder als Großblock zur Anfertigung von Großflächenschnitten oder in mehreren Kleinblöcken (dabei muß die Einbettung so erfolgen, dass später eine quantitative Aussage über das Ausmaß des perirektalen Wachstums und über die minimale Entfernung des Tumors von der Oberfläche des Präparates möglich ist).

Ein Schwerpunkt der histologischen Untersuchung liegt dabei auf der Untersuchung der zirkumferentiellen Resektionsränder. Der Abstand des Tumorrandes zum Resektionsrand sollte makroskopisch und mikroskopisch angegeben werden. Der orale und aborale Resektionsrand braucht nur untersucht werden, wenn die makroskopische Entfernung zwischen Tumor und Resektionsrand am frischen Resektat kleiner als 5 cm oder am fixierten Präparat kleiner als 3 cm ist, bzw. ungeachtet dieser Entfernungen immer dann, wenn es sich um einen Tumor von hoher Malignität (G3, G4) oder ausgedehnter Invasion von Lymphgefäßen oder Venen handelt.
2. Präparation der Arterien, ausgehend von der Durchtrennungsstelle der Arteria mesenterica inferior.
3. Unterteilung des die Arterien umgebenden Fettgewebes mit Lymphknoten in die zwei Kompartimente:
 - a. Kompartiment 2: Gewebe um Arteria mesenterica inferior und Stamm der Arteria rectalis superior (bis zur Aufteilungsstelle dieser), gegebenenfalls auch um Stamm der Arteria colica sinistra
 - b. Kompartiment 1: Gewebe um Arteria sigmoideae und um die Äste der Arteria rectalis superior, gegebenenfalls auch Äste der Arteria colica sinistra
4. Präparation der Lymphknoten in den beiden Kompartimenten entweder durch anatomische Präparation am fixierten Präparat mit Skalpell oder Schere oder durch Lamellierung. Wenigstens 12 regionäre perirektale/mesorektale Lymphknoten sollten zur histologischen Untersuchung eingebettet werden.

5. Bei der Einbettung der Lymphknoten ist darauf zu achten, daß geteilte Lymphknoten gesondert eingebettet werden, um später eine korrekte Zählung der untersuchten und befallenen Lymphknoten zu ermöglichen; mehrere im Ganzen belassene Lymphknoten eines Kompartiments können in einem Block eingebettet werden.
6. Bei Tumoren, die ganz oder teilweise über der Peritonealumschlagfalte liegen, sind auch Blöcke von der Serosa über dem Tumor einzubetten, um die Beziehung zu dieser feststellen zu können (pT4!).
7. Bei Mitresektion von Nachbarorganen sind diese miteinzubetten und an den Resektionslinien zu untersuchen.
8. Einbettung der assoziierten Läsionen, insbesondere der Polypen.

Histopathologische Response-Beurteilung durch Pathologen

Die pathohistologische Beurteilung der Tumorregression erfolgt nach einem in Erlangen etablierten fünfstufigen Tumorregressionsgrading [2]:

- | | |
|---------|--|
| Grad 0: | keine Regression |
| Grad 1: | überwiegend Tumor, geringe Fibrose oder Vasculopathie |
| Grad 2: | überwiegend Fibrose, einige wenige Tumorzellen oder Tumorzellgruppen |
| Grad 3: | nur mikroskopisch noch schwer auffindbare Tumorzellen in fibrotischen Gewebe mit oder ohne muzinöse Inseln |
| Grad 4: | keinerlei Tumorzellen, nur Fibrose (Totalregression) |

Literatur

1. Compton CC. Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Cancer* 2002;149-60.
2. Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
3. Maugham NJ, Quirke P. Modern management of colorectal cancer - a pathologist's view. *Scand J Surg* 2003;11-9.
4. Nagtegaal ID, van de Velde CHJ, van de Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20.
5. Quirke P. The pathologist, the surgeon and colorectal cancer get it right because it matters. *Prog Pathol* 1998;201-13.
6. Sterk P, Nagel T, Günther S, et al. Verfahren zur postoperativen Kontrolle der vollständigen Exzision des Mesorektums. *Zentralbl Chir* 2000;125-56.



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden



EORTC QLQ – CR38

Patienten berichten manchmal die nachfolgend beschriebenen Symptome oder Probleme. Bitte beschreiben Sie, wie stark Sie diese Symptome oder Probleme während der letzten Woche empfunden haben.

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
31. Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
32. Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?	1	2	3	4
33. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	1	2	3	4
34. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch gebläht ist?	1	2	3	4
35. Hatten Sie Bauchschmerzen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Schmerzen im Gesäss?	1	2	3	4
37. Haben Sie unter Blähungen gelitten?	1	2	3	4
38. Mussten Sie aufstossen?	1	2	3	4
39. Haben Sie Gewicht verloren?	1	2	3	4
40. Hatten Sie einen trockenen Mund?	1	2	3	4
41. Hatten Sie dünnes oder sprödes Haar wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung?	1	2	3	4
42. War Ihr Geschmackempfinden beim Essen oder Trinken verändert?	1	2	3	4
43. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung körperlich weniger anziehend?	1	2	3	4
44. Fühlten Sie sich wegen Ihrer Erkrankung oder Behandlung weniger weiblich/männlich?	1	2	3	4
45. Waren Sie mit Ihrem Körper unzufrieden?	1	2	3	4
46. Waren Sie wegen Ihres zukünftigen Gesundheitszustandes besorgt?	1	2	3	4

Während der letzten vier Wochen:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
47. Wie sehr waren Sie an Sexualität interessiert?	1	2	3	4
48. Wie sehr waren Sie sexuell aktiv (mit oder ohne Geschlechtsverkehr)?	1	2	3	4
49. Nur ausfüllen, wenn Sie sexuell aktiv waren: Wie weit konnten Sie die Sexualität geniessen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Während der letzten vier Wochen:

Überhaupt
nicht Wenig Mäßig Sehr

Nur für Männer:

50. Hatten Sie Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder zu halten?	1	2	3	4
51. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (Ejakulation) (z.B. sogenannte "trockene Ejakulation")?	1	2	3	4

Nur für Frauen:

Bitte beantworten Sie die beiden folgenden Fragen nur, falls Sie sexuellen Verkehr hatten

52. Hatten Sie eine trockene Scheide während des sexuellen Verkehrs?	1	2	3	4
53. Hatten Sie Schmerzen beim sexuellen Verkehr?	1	2	3	4

54. Haben Sie ein Stoma (künstlicher Darmausgang)? **Nein** **Bitte Fragen 55 bis 61 beantworten**
 (Bitte Nein oder Ja ankreuzen) **Ja** **Bitte Fragen 55 bis 61 überspringen und Fragen 62 bis 68 beantworten**

Während der letzten Woche:

Überhaupt
nicht Wenig Mäßig Sehr

Nur für Patienten ohne Stoma:

55. Hatten Sie tagsüber häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
56. Hatten Sie nachts häufig Stuhlgang?	1	2	3	4
57. Hatten Sie den Drang Ihren Darm zu entleeren, ohne dann tatsächlich Stuhlgang zu haben?	1	2	3	4
58. Hatten Sie unfreiwillig Abgang von Stuhl?	1	2	3	4
59. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
60. Hatten Sie Schwierigkeiten Ihren Stuhl abzusetzen?	1	2	3	4
61. War der Stuhlgang schmerzhaft für Sie?	1	2	3	4

Nur für Patienten mit Stoma:

62. Hatten Sie Angst, dass andere Menschen Ihr Stoma hören könnten?	1	2	3	4
63. Hatten Sie Angst, dass andere Menschen Ihr Stoma riechen könnten?	1	2	3	4
64. Haben Sie sich über ein mögliches Auslaufen des Stomabeutels Sorgen gemacht?	1	2	3	4
65. Hatten Sie Probleme mit Ihrer Stomapflege?	1	2	3	4
66. War Ihre Haut um das Stoma gereizt?	1	2	3	4
67. War es Ihnen peinlich, ein Stoma zu haben?	1	2	3	4
68. Fühlten Sie sich weniger vollständig aufgrund Ihres Stomas?	1	2	3	4

Bitte beantworten Sie die Fragen auf dieser Seite nur, wenn Sie keinen künstlichen Darmausgang (Anus praeter) haben:

Bitte kreuzen Sie an, ob und – wenn ja – wie häufig Sie unwillkürlichen (ungewollten) Abgang von festem oder flüssigem Stuhlgang oder von Gasen haben:

	nie	weniger als 1x pro Monat	mindestens 1 x im Monat, aber nicht jede Woche	mindestens 1 x pro Woche, aber nicht jeden Tag	1 x pro Tag oder häufiger
unwillkürlicher Abgang von festem Stuhlgang					
unwillkürlicher Abgang von flüssigem Stuhlgang					
unwillkürlicher Abgang von Gasen / Winden					
Tragen von Einlagen wegen Stuhlgang erforderlich					
Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch ungewollten Stuhlabgang					

NCI Common Toxicity Criteria

Die Dokumentation der Toxizität erfolgt entsprechend CTCAE Version 3.0, einzusehen unter <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>.

Teilnehmende Prüfärzte/Kliniken

Die aktualisierte Liste der teilnehmenden Zentren erhalten Sie auf Anfrage beim Studiensekretariat (studiensekretariat@strahlen.imed.uni-erlangen.de).

DER WELTÄRZTEBUND

Oktober 1996

Deklaration von Helsinki

Empfehlung für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig sind

Beschlossen auf der 18. Generalversammlung in Helsinki, Finnland, Juni 1964,

revidiert

von der 29. Generalversammlung in Tokio, Japan, Oktober 1975,
von der 35. Generalversammlung in Venedig, Italien, Oktober 1983,
von der 41. Generalversammlung in Hongkong, September 1989,

und von der 48. Generalversammlung in Somerset West, Republik Südafrika, Oktober 1996

Vorwort

Aufgabe des Arztes ist die Erhaltung der Gesundheit des Menschen. Der Erfüllung dieser Aufgabe dient er mit seinem Wissen und Gewissen.

Die Genfer Deklaration des Weltärztebundes verpflichtet den Arzt mit den Worten: "Die Gesundheit meines Patienten soll mein vornehmstes Anliegen sein", und der internationale Kodex für ärztliche Ethik legt fest: "Jegliche Handlung oder Beratung, die geeignet erscheinen, die physische und psychische Widerstandskraft eines Menschen zu schwächen, dürfen nur in seinem Interesse zur Anwendung gelangen".

Ziel der biomedizinischen Forschung am Menschen muß es sein, diagnostische, therapeutische und prophylaktische Verfahren sowie das Verständnis für die Ätiologie und Pathogenese der Krankheit zu verbessern.

In der medizinischen Praxis sind diagnostische, therapeutische und prophylaktische Verfahren mit Risiken verbunden; dies gilt um so mehr für die biomedizinische Forschung am Menschen.

Medizinischer Fortschritt beruht auf Forschung, die sich letztlich auch auf Versuche am Menschen stützen muß.

Bei der biomedizinischen Forschung am Menschen muß grundsätzlich unterschieden werden zwischen Versuchen, die im wesentlichen im Interesse des Patienten liegen und solchen, die mit rein wissenschaftlichem Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für die Versuchsperson sind.

Besondere Vorsicht muß bei der Durchführung von Versuchen walten, die die Umwelt in Mitleidenschaft ziehen könnten. Auf das Wohl der Versuchstiere muß Rücksicht genommen werden.

Da es notwendig ist, die Ergebnisse von Laborversuchen auch auf den Menschen anzuwenden, um die wissenschaftliche Kenntnis zu fördern und der leidenden Menschheit zu helfen, hat der Weltärztebund die folgende Empfehlung als eine Leitlinie für jeden Arzt erarbeitet, der in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig ist. Sie sollte in der Zukunft überprüft werden.

Es muß betont werden, daß diese Empfehlung nur als Leitlinie für die Ärzte auf der ganzen Welt gedacht ist; kein Arzt ist von der straf-, zivil- und berufsrechtlichen Verantwortlichkeit nach den Gesetzen seines Landes befreit.

I. Allgemeine Grundsätze

1. Biomedizinische Forschung am Menschen muß den allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätzen entsprechen; sie sollte auf ausreichenden Laboratoriums- und Tierversuchen sowie einer umfassenden Kenntnis der wissenschaftlichen Literatur aufbauen.
2. Die Planung und Durchführung eines jeden Versuches am Menschen sollte eindeutig in einem Versuchsprotokoll niedergelegt werden, welches einem besonders berufenen, vom Forschungsteam und Sponsor unabhängigen Ausschuß zur Beratung, Stellungnahme und Orientierung vorgelegt werden sollte. Dabei wird davon ausgegangen, daß dieser Ausschuß gemäß den Gesetzen oder Bestimmungen des Landes, in welchem der Versuch durchgeführt werden soll, anerkannt ist.
3. Biomedizinische Forschung am Menschen sollte nur von wissenschaftlich qualifizierten Personen unter Aufsicht eines klinisch erfahrenen Arztes durchgeführt werden. Die Verantwortung für die Versuchsperson trägt stets ein Arzt und nie die Versuchsperson selbst, auch dann nicht, wenn sie ihr Einverständnis gegeben hat.
4. Biomedizinische Forschung am Menschen ist nur zulässig, wenn die Bedeutung des Versuchsziels in einem angemessenen Verhältnis zum Risiko für die Versuchsperson steht.
5. Jedem biomedizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sollte eine sorgfältige Abschätzung der voraussehbaren Risiken im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere vorausgehen. Die Sorge um die Belange der Versuchsperson muß stets ausschlaggebend sein im Vergleich zu den Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft.
6. Das Recht der Versuchsperson auf Wahrung ihrer Unversehrtheit muß stets geachtet werden. Es sollte alles getan werden, um die Privatsphäre der Versuchsperson zu wahren; die Wirkung auf die körperliche und geistige Unversehrtheit sowie die Persönlichkeit der Versuchsperson sollte so gering wie möglich gehalten werden.
7. Der Arzt sollte es unterlassen, bei Versuchen am Menschen tätig zu werden, wenn er nicht überzeugt ist, daß das mit dem Versuch verbundene Wagnis für vorhersagbar gehalten wird. Der Arzt sollte jeden Versuch abbrechen, sobald sich herausstellt, daß das Wagnis den möglichen Nutzen übersteigt.

8. Der Arzt ist bei der Veröffentlichung der Versuchsergebnisse verpflichtet, die Befunde genau wiederzugeben. Berichte über Versuche, die nicht in Übereinstimmung mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen durchgeführt wurden, sollten nicht zur Veröffentlichung angenommen werden.
9. Bei jedem Versuch am Menschen muß jede Versuchsperson ausreichend über Absicht, Durchführung, erwarteten Nutzen und Risiken des Versuches sowie über möglicherweise damit verbundene Störungen des Wohlbefindens unterrichtet werden. Die Versuchsperson sollte darauf hingewiesen werden, daß es ihr freisteht, die Teilnahme am Versuch zu verweigern und daß sie jederzeit eine einmal gegebene Zustimmung widerrufen kann. Nach dieser Aufklärung sollte der Arzt die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson einholen; die Erklärung sollte vorzugsweise schriftlich abgegeben werden.
10. Ist die Versuchsperson vom Arzt abhängig oder erfolgte die Zustimmung zu einem Versuch möglicherweise unter Druck, so soll der Arzt beim Einholen der Einwilligung nach Aufklärung besondere Vorsicht walten lassen. In einem solchen Fall sollte die Einwilligung durch einen Arzt eingeholt werden, der mit dem Versuch nicht befaßt ist und der außerhalb eines etwaigen Abhängigkeitsverhältnisses steht.
11. Ist die Versuchsperson nicht voll geschäftsfähig, sollte die Einwilligung nach Aufklärung vom gesetzlichen Vertreter entsprechend nationalem Recht eingeholt werden. Die Einwilligung des mit der Verantwortung betrauten Verwandten⁾ ersetzt die der Versuchsperson, wenn diese infolge körperlicher oder geistiger Behinderung nicht wirksam zustimmen kann oder minderjährig ist.

Wenn das minderjährige Kind fähig ist, seine Zustimmung zu erteilen, so muß neben der Zustimmung des Personensorgeberechtigten auch die Zustimmung des Minderjährigen eingeholt werden.
12. Das Versuchsprotokoll sollte stets die ethischen Überlegungen im Zusammenhang mit der Durchführung des Versuchs darlegen und aufzeigen, daß die Grundsätze dieser Deklaration eingehalten sind.

II. Medizinische Forschung in Verbindung mit ärztlicher Versorgung

(Klinische Versuche)

1. Bei der Behandlung eines Kranken muß der Arzt die Freiheit haben, neue diagnostische und therapeutische Maßnahmen anzuwenden, wenn sie nach seinem Urteil die Hoffnung bieten, das Leben des Patienten zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu lindern.
2. Die mit der Anwendung eines neuen Verfahrens verbundenen möglichen Vorteile, Risiken und Störungen des Befindens sollten gegen die Vorzüge der bisher bestehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.
3. Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten - einschließlich derer einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe - die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten. Dies schließt nicht die Verwendung reinen Placebos bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.
4. Die Weigerung eines Patienten, an einem Versuch teilzunehmen, darf niemals die Beziehung zwischen Arzt und Patient beeinträchtigen.
5. Wenn der Arzt es für unentbehrlich hält, auf die Einwilligung nach Aufklärung zu verzichten, sollten die besonderen Gründe für dieses Vorgehen in dem für den unabhängigen Ausschuß bestimmten Versuchsprotokoll niedergelegt werden.
6. Der Arzt kann medizinische Forschung mit dem Ziel der Gewinnung neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse mit der ärztlichen Betreuung nur soweit verbinden, als diese medizinische Forschung durch ihren möglichen diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Patienten gerechtfertigt ist.

III. Nicht-therapeutische biomedizinische Forschung am Menschen

(Nicht-klinische biomedizinische Forschung)

1. In der rein wissenschaftlichen Anwendung der medizinischen Forschung am Menschen ist es die Pflicht des Arztes, das Leben und die Gesundheit der Person zu beschützen, an welcher biomedizinische Forschung durchgeführt wird.
2. Die Versuchspersonen sollten Freiwillige sein, entweder gesunde Personen oder Patienten, für die die Versuchsabsicht nicht mit ihrer Krankheit in Zusammenhang steht.
3. Der ärztliche Forscher oder das Forschungsteam sollten den Versuch abbrechen, wenn dies nach seinem oder ihrem Urteil im Falle der Fortführung dem Menschen schaden könnte.
4. Bei Versuchen am Menschen sollte das Interesse der Wissenschaft und der Gesellschaft niemals Vorrang vor den Erwägungen haben, die das Wohlbefinden der Versuchspersonen betreffen.

- - - -

⁾ darunter ist nach deutschem Recht der "Personensorgeberechtigte" zu verstehe