

**CAO/ARO/AIO-04 – 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
Studienleitung	Prof. Dr. R. Sauer für die German Rectal Cancer Study Group
Studienziele	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsfreies Überleben</li> </ul> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R0-Resektionsrate</li> <li>• Rate an sphinktererhaltenden Operationsverfahren</li> <li>• Tumorregressionsgrading nach neoadjuvanter Therapie</li> <li>• Kumulative Inzidenz an Lokalrezidiven und Fernmetastasen</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Akut- und Spättoxizität der Radio- und Chemotherapie nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events des National Cancer Institute, Version 3.0</li> <li>• Lebensqualität</li> </ul>
Patientenzahl	Prüfarm: 600 auswertbare Patienten Kontrollarm: 600 auswertbare Patienten
Eingeschlossene Pat.	880 Patienten
Rekrutierungsbeginn	01.08.2006
Rekrutierungsende	2. Quartal 2010
Weitere teilnehmende Zentren erwünscht?	Ja
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alter mindestens 18 Jahre, keine obere Altersgrenze</li> <li>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</li> <li>3. Keine Vorbehandlung außer primärer Anus praeter-Anlage (z.B. wegen drohendem Ileus)</li> <li>4. ECOG-Status <math>\leq 2</math> (s. Anhang)</li> <li>5. Ausreichende Knochenmarkfunktion: Leukozyten <math>&gt; 3,5 \times 10^9/L</math> Neutrophile <math>&gt; 1,5 \times 10^9/L</math> Thrombozyten <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math> Hämoglobin <math>&gt; 10 \text{ g/dl}</math></li> <li>6. Ausreichende Leberfunktion: Bilirubin <math>&lt; 2,0 \text{ mg/dl}</math> SGOT, SGPT, AP, Gamma-GT <math>&lt;</math> des 3-fachen des oberen Grenzwertes des Normbereichs</li> <li>7. Serumkreatinin <math>&lt; 1,5 \text{ mg/dl}</math>, Kreatinin-Clearance <math>&gt; 50 \text{ ml/min}</math></li> <li>8. Patienten, die die Inhalte des Protokolls verstanden und schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme erklärt haben.</li> </ol>
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>2. Gebär- bzw. zeugungsfähige Menschen, die nicht zu konsequenten Verhütungsmaßnahmen während der Therapie willens oder in der Lage sind.</li> <li>3. Zurückliegender oder andauernder Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch</li> <li>4. Frühere Chemotherapie</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Frühere Radiotherapie des Beckens</li> <li>6. Gleichzeitige oder innerhalb von 4 Wochen liegende Teilnahme an einer anderen Studie mit einem oder mehreren in Erprobung befindlichen Medikamenten.</li> <li>7. Gleichzeitige Therapie mit anderen Antitumormitteln</li> <li>8. Patienten, die nicht in der Lage oder bereit sind, sich protokollgerecht zu verhalten und behandeln sowie nachuntersuchen zu lassen.</li> <li>9. Patienten mit unkontrollierten schwerwiegenden, körperlichen oder geistigen Erkrankungen, wie z.B.: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Instabile kardiale Erkrankung trotz medikamentöser Behandlung, Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn</li> <li>- Neurologische oder psychiatrische Störungen einschließlich Demenz und Anfallsleiden</li> <li>- Aktive, nicht-kontrollierbare Infektion oder Sepsis</li> <li>- Aktive disseminierte intravasale Gerinnungsstörung</li> </ul> </li> <li>10. Symptomatische periphere Neuropathie NCI-CTC AE Grad &gt; 1</li> <li>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.</li> <li>12. Chronische Diarrhoe (&gt; NCI CTC AE-Grad 1)</li> <li>13. Überempfindlichkeit gegenüber platinhaltigen Substanzen</li> <li>14. Gleichzeitige Behandlung mit Sorivudin und Analoga</li> <li>15. Bekannte Defizienz der Dehydropyrimidindehydrogenase (DPD)</li> </ol>
Therapieschema	<p><b><u>Kontrollarm:</u></b>  <b>Präoperative simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil:</b>  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/m<sup>2</sup>/d.</p> <p>Intervall bis zur Operation 4-6 Wochen.</p> <p><b>Adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Operation:</b></p> <p>5-Fluorouracil: 500 mg/m<sup>2</sup> an fünf aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1-5) als i.v. Bolus über 2-5 Minuten. Wiederholung Tag 29, insgesamt 4 Kurse</p> <p><b><u>Prüfarm:</u></b>  <b>Präoperative simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin:</b>  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/m<sup>2</sup> i.v., an den Tagen 1, 8, 22 und 29 als 2h-Infusion in 500 ml Glukose 5%.</p> <p>5-Fluorouracil: 250 mg/m<sup>2</sup>/d Dauerinfusion, an den Tagen 1-14 und 22-35.</p> <p>Intervall bis zur Operation 4-6 Wochen.</p> <p><b>Adjuvante Chemotherapie 4 Wochen nach Operation:</b></p> <p>Oxaliplatin: 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. als 2h-Infusion in 500 ml Glukose 5%, Tag</p>

	<p>1</p> <p>Folinsäure: 400 mg/m<sup>2</sup> als 2h-Infusion, Tag 1 5-Fluorouracil: 2400 mg/m<sup>2</sup> 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>
--	---