

**Prospektiv randomisierte, multizentrische Phase II-Studie:**

**Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (UICC II und III) im oberen Rektumdrittel (12-16 cm ab Anokutanlinie) mittels qualitätsgesicherter totaler (TME) versus partieller mesorektaler Exzision (PME) gefolgt von adjuvanter Standardchemotherapie (5-FU + Folinsäure + Oxaliplatin)**

**Patienteninformation**

Sehr verehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

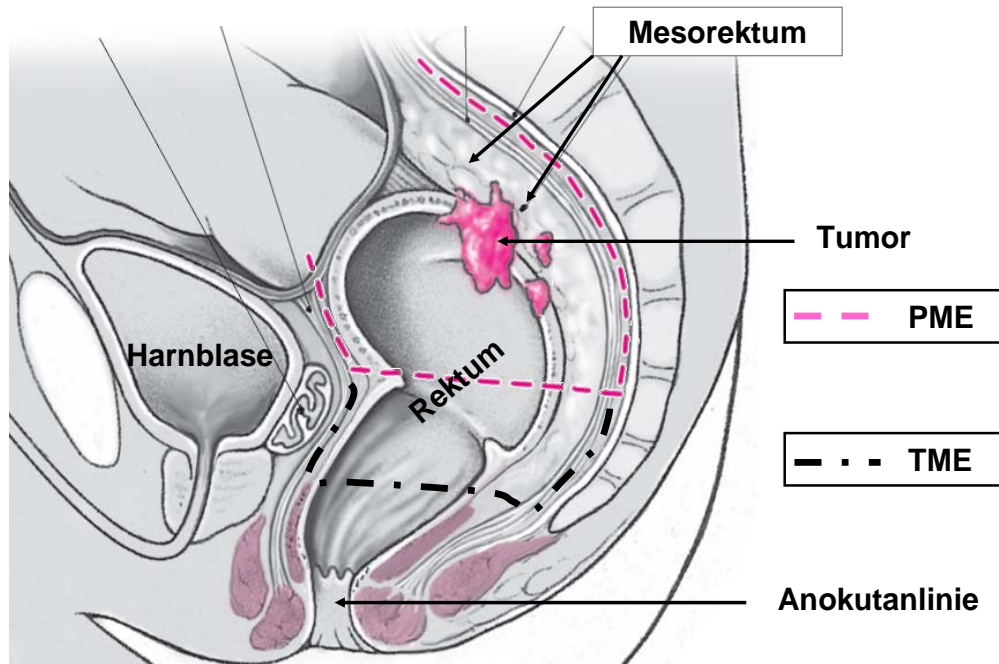
die folgenden Ausführungen sollen Sie eingehend über die geplante Behandlung informieren und Ihnen helfen, die Entscheidung über Ihre Teilnahme an dieser Studie zu treffen. Diese wird nach den Prinzipien des Weltärztebundes, niedergelegt in der Deklaration von Helsinki, und nach Beratung und positivem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

Ihr Arzt hat Sie darüber informiert, dass Sie an einem **Enddarmtumor (Rektumtumor)** im oberen Enddarmdrittel (12-16 cm ab Anokutanlinie, siehe Abbildung) leiden. Nach dem Stand der Wissenschaft wird dieser Tumor gegenwärtig am besten durch eine Operation mit anschließender Chemotherapie behandelt. Die vorausgegangenen Studien konnten allerdings nicht klären, ob eine **partielle (=teilweise) mesorektale Exzision (PME)**, d.h. die Entfernung des Enddarmes mit einem Teil des umgebenden **Fett-/Lymphknotengewebes (Mesorektum)** als operative Maßnahme ausreicht. Die **PME** wird in Deutschland von den chirurgischen Fachgesellschaften als Standard befürwortet. Es ist jedoch bekannt, dass ein Großteil der Patienten eine **totale (=komplette) Entfernung des Mesorektums (TME)** erhält.

Im skandinavischen, niederländischen und angloamerikanischen Sprachraum wird die **TME** als chirurgische Standard-Behandlung beim Rektumtumor empfohlen.

Bisher gibt es keine vergleichende Untersuchung beider Operationstechniken (**TME gegenüber PME**) unter standardisierten chirurgischen Bedingungen (**Abb. A**). Somit ist unklar, von welcher der beiden OP-Techniken der einzelne Patient profitiert. Grundsätzlich werden beide OP-Verfahren in spezialisierten chirurgischen Zentren gleichermaßen angewendet.

## Resektionsausmaß beim Rektumkarzinom im oberen Rektumdrittel



**Abb. A:** Die Abbildung A zeigt das Operationsausmaß der partiellen (PME) bzw. totalen mesorektalen (TME) Exzision beim Enddarmkrebs im oberen Rektumdrittel. Bei der **PME** wird ein Sicherheitsabstand von 5 cm zum Tumorrunderrand eingehalten. Nach der Resektion verbleibt ein Restvolumen an Mesorektum im kleinen Becken. Bei der **TME** wird das gesamte Mesorektum entfernt.

## Fragestellung der GAST-05-Studie

Bisher gibt es keine gesicherten Hinweise darauf, dass eines der beiden Operationsverfahren (**TME oder PME**) dem anderen überlegen ist.

In der GAST-05 Studie soll nun die Frage geklärt werden, von welcher OP-Technik die Patienten profitieren können. Sowohl die **TME** (Therapiearm A) als auch die **PME** (Therapiearm B) erfolgen unter qualitätskontrollierten Bedingungen. Die anschließende Präparate-Beurteilung durch den Pathologen wird ebenfalls qualitätskontrolliert durchgeführt.

Nach welchem Therapie-Arm Sie operiert werden, bestimmt nicht ihr behandelnder Arzt, sondern wird über die Studienzentrale „per Zufallsgenerator“ (=randomisiert) entschieden (**Abb. B**). Dieses Vorgehen soll sicherstellen, dass am Ende der Studie objektivierbare Ergebnisse vorliegen.

Nach der Operation erhalten alle Patienten, unabhängig von der jeweils durchgeführten Operation (**TME oder PME**) eine moderne Standard-Chemotherapie mittels intravenöser Gabe von 5-Fluorouracil (5-FU) + Folinsäure + Oxaliplatin.

Diese Medikamente werden bei bösartigen Tumoren im Enddarm bereits seit längerem mit Erfolg eingesetzt und werden in den aktuellen S3-Therapieleitlinien der dt. Fachgesellschaften empfohlen.

## Studienablauf

### Voruntersuchungen

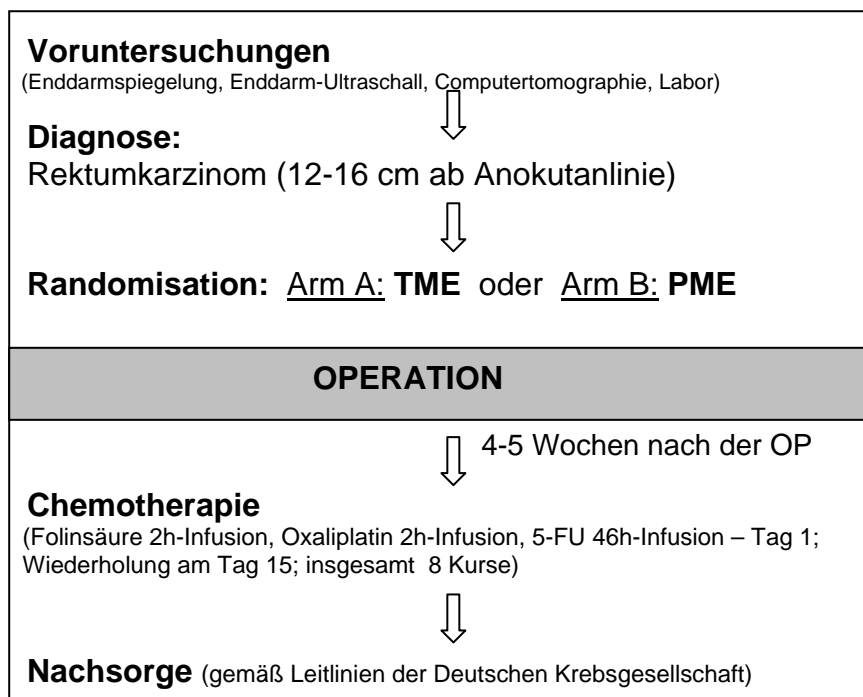
Diese Untersuchungen umfassen eine Enddarmspiegelung mit Gewinnung von Tumorproben, eine Ultraschalluntersuchung des Enddarmes (**rektale Endosonographie**), eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes, verschiedene Blutuntersuchungen, Röntgenaufnahmen des Brustkorbes und eine Computertomographie des Bauch-/ Beckenraumes.

Ein Teil der bei den Eingangsuntersuchungen gewonnenen Tumorproben dient zur **Diagnosesicherung**, der andere Teil der Tumorproben wird ausschließlich für weitergehende **wissenschaftliche Untersuchungen** nicht-kommerzieller Art verwendet.

Ziel dieser Untersuchungen ist es, auf der Basis modernster molekularbiologischer/genetischer Methoden für die Zukunft ein Klassifikationssystem zu entwickeln, das das Ansprechen des einzelnen Tumors auf die geplante Behandlung vorhersagen kann. Gegenwärtig gibt es kein derartiges Klassifikationssystem. **Dementsprechend wird die bei Ihnen eingeleitete Therapie von den Ergebnissen der molekularbiologischen/genetischen Untersuchungen nicht beeinflusst werden.** Vielmehr tragen Sie dazu bei, dass in Zukunft Patienten eine „gegen den Tumor maßgeschneiderte Therapie“ erhalten können.

Für die genannten wissenschaftlichen Zusatzuntersuchungen benötigen wir Ihre **zusätzliche schriftliche Einwilligung** (s. Anlage II: Einwilligung zur Gewebentnahme). Sie können diese Einwilligung jederzeit auch nach Abschluss Ihrer Therapie ohne Angabe von näheren Gründen widerrufen.

Aus Ihrem Widerruf erwachsen Ihnen hinsichtlich Therapie und Nachsorge keinerlei Nachteile. Im Falle eines Widerrufs der Einwilligung zu den wissenschaftlichen Untersuchungen nicht-kommerzieller Art werden die Tumorproben vernichtet. Grundsätzlich erfolgen sämtliche begleitenden wissenschaftlichen Untersuchungen unter Pseudonymisierung des jeweiligen Patienten, und die datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten.



**Abb. B:** Diagnose und Therapieablauf

## **Operation**

### ARM A:

**TME:** Totale mesorektale Exzision

### ARM B:

**PME :** Partielle mesorektale Exzision unter Einhaltung eines Sicherheitsabstandes von 5 cm unterhalb des Tumors

## **Chemotherapie**

4-5 Wochen nach erfolgreicher Operation (**TME oder PME**) erhalten Sie im Rahmen der adjuvanten Chemotherapie folgendes Therapieschema:

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

Dieses Schema wird im 14-tägigen Abstand wiederholt, bis insgesamt 8 Kurse verabreicht worden sind (dies entspricht einer reinen Behandlungszeit von insgesamt 16 Wochen).

## **Nachsorge**

Die Behandlungsdauer beträgt demnach 20 bis 22 Wochen, an die sich eine Nachbeobachtungsphase von 5 Jahren nach den Vorgaben der Deutschen Krebsgesellschaft anschließt.

## **Mögliche Nebenwirkungen während der Chemotherapie**

Wir achten darauf, dass die Chemotherapie so schonend wie möglich durchgeführt wird. Trotz sorgfältiger Durchführung sind Nebenwirkungen jedoch nicht immer zu vermeiden. Ihr Arzt wird diese Nebenwirkungen 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 einschließende 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.

### **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.

### **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.

Haben Sie Dank für Ihre Studienteilnahme, mit den besten Wünschen für Ihren weiteren Therapieerfolg verbleiben wir mit herzlichem Gruß,

die Studienleitung

Ihr Ansprechpartner vor Ort ist: \_\_\_\_\_

(Tel.: \_\_\_\_\_ )

Studienleitung: Prof. Dr. H. Becker und Dr. T. Liersch für die GAST-Gruppe

Studiensekretariat (Frau J. Kreutzer, M.A.) Tel.: 0551- 39 8323, Fax: 0551 – 39 14 155  
E-Mail: jkreutzer@chirurgie-goettingen.de

Adresse:  
Georg-August-Universität Göttingen,  
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie  
Robert-Koch-Str. 40  
37075 Göttingen