

Studienmitglieder / Studienverantwortlichkeit

Die Erstellung der FOGT 4-Studie wurde im Studiensekretariat in Ulm / Universitätsklinikum, Abteilung Allgemeinchirurgie durchgeführt. Die FOGT-4 Studie wird von der FOGT-Forschungsgruppe Gastrointestinaler Tumoren durchgeführt.

Folgende Personen sind verantwortlich:

Studienkoordination und verantwortliche Leitung:

Studiendurchführung:

Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinale Tumoren (FOGT)

Studienleitung:

Visceralchirurgie und Gesamtleitung:

Prof. Dr. Karl Heinrich Link

Direktor Chirurgisches Zentrum
Onkologische und Visceralchirurgie
Asklepios Paulinen Klinik
Geisenheimer Straße 10, 65187 Wiesbaden
Tel: 0611/847-2431 / Fax: 0611-847-2459

Prof. Dr. D. Henne-Bruns

Ärztliche Direktorin der
Abteilung Allgemeinchirurgie
Chirurgische Universitätsklinik Ulm
Steinhövelstraße 9, 89075 Ulm
Tel: 0731-5002 7200 / Fax: - 5002 7209

Internistische Onkologie:

Prof. Dr. K. Höffken

Direktor der Abt. Innere Medizin II
Onkologie, Hämatologie, Endokrinologie
Klinikum der Friedrich Schiller Universität
Postfach, 07740 Jena
Tel: 0703641-9390 / Fax: 03641-939219

Prof. Dr. E.D. Kreuser

Ärztlicher Direktor
Abteilung Onkologie und Hämatologie
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
Prüfeninger Straße, 93049 Regensburg
Tel: 0941- 3692151 / Fax: 0941-3692155

Verantwortlich im Sinne des Arzneimittelgesetzes:

Prof. Dr. K.H. Link

Direktor des Chirurgischen Zentrums
Onkologische und Visceralchirurgie
Asklepios Paulinen Klinik
Geisenheimer Straße 10, 65187 Wiesbaden
Tel: 0611-847-2431 / Fax: 0611-847-2459

Studienkoordinatoren / Vertreter:

PD Dr. Ludger Staib

Tel: 0731-500 27207 / Universitätsklinikum Ulm
e-mail: ludger.staib@medizin.uni-ulm.de

Dr. Marko Kornmann

Tel: 0731-500 27200 / Universitätsklinikum Ulm
e-mail: mkorman@t-online.de

Dipl.-Psych. M. Schatz

Tel: 0731-602 3576 / EMTS GmbH
e-mail: miriam.schatz@emts-online.de

Verantwortlich für Protokollerstellung und Studiendesign

Prof. Dr. K.H. Link
Dipl.-Psych M. Schatz

PD Dr. L. Staib
Dr. M. Kornmann

Verantwortlich für:

Biometrie: Prof. Dr. W. Gaus
Frau Kron
Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation
Universität Ulm
Schwabstraße 13, 89075 Ulm
Tel: 0731 - 500 26900 / Fax: 0731-500 26902

Pathologie: Prof. Dr. P. Möller
Dr. H. Sträter
Abteilung Pathologie
Universitätsklinikum Ulm
Albert Einstein Allee 11, 89081 Ulm
Tel: 0731 - 500 23320 / Fax: 0731-500 23884

Gesundheitsökonomie:
Prof. Dr. R. Leidl
Dr. H. H. König
Abteilung Gesundheitsökonomie
Universität Ulm
Helmolzstraße 22, 89081 Ulm
Tel: 0731 - 500 310 30 / Fax: 0731- 500 31032

Psychoonkologie:
Fr. Dipl.-Psych. M. Schatz
European Medical Trial Support GmbH
Abt. Lebensqualitätsforschung
und psychosoziale Patientenbetreuung
Brühlstraße 19, 89081 Ulm
Tel.: 0731 / 602 3576, Fax: 0731- / 602 3578

Studiensekretariat:

FOGT 4 -Studiensekretariat
European Medical Trial Support GmbH
Abt. Studienführung
Brühlstraße 19
89081 Ulm
Tel: 0731- 602 3576 / Fax: 0731- 602 3578
e-mail: info@emts-online.de

FOGT-Studienzentrale:

FOGT-Studienzentrale
Prof. Dr. K.H. Link
Chefarzt der Abteilung
Onkologische und Visceralchirurgie
Asklepios Paulinen Klinik
Geisenheimer Straße 10, 65187 Wiesbaden
Tel: 0611-847-2431 / Fax: 0611-847-2459

Studienkommission

Die FOGT-5 Studie wird von der FOGT-Gruppe (Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren) durchgeführt. Zur Teilnahme an der Studie sind alle Kliniken und Ärzte qualifiziert, die Erfahrung in der chirurgischen und onkologischen Betreuung von Patienten mit kolorektalen Karzinomen haben. Die teilnehmende Institution muss einen verantwortlichen Kollegen benennen, der die Studienkoordination übernimmt. Ein Zentrum, das an der Studie teilnehmen will, muss sich am FOGT 4-Studiensekretariat anmelden.

Studienkommission:

Internistische Onkologie:

Dr. H. Bewersdorf¹

Ostalbkrankenhaus * Med. Klinik 1; 73428 Aalen

Prof. Dr. Wolf D. Hirschmann

Städtische Kliniken *, 34125 Kassel

Prof. Dr. K. Höffken, Dr. K.-O. Kliche

Klinikum Friedrich Schiller Universität, Jena

Dr. E. Kettner

Kreiskrankenhaus Altstadt Magdeburg *

Prof. Dr. E. D. Kreuser¹

Krkh der Barmh. Brüder*, 93049 Regensburg

Dr. M. Redenbacher¹

Stauferklinik , 73557 Mutlangen Tel:

Dr. M. Schmelz¹

Kreiskrkh Bad Urach*, 72574 Bad Urach

Dr. W. Schneider-Kappus¹

Internist, 89075 Ulm

Chirurgie

Prof. Dr. D. Berger

Stadtklinik Baden-Baden , 76532 Bad.-Bad.

Prof. Dr. R. Bittner

Marienhospital *, 70199 Stuttgart

Prof. Dr. R. Eisele, Dr. W. Baumann¹

Klinik am Eichert*, D-73035 Göppingen

Prof. Dr. R. Kunz

St. Joseph Krankenhaus * 12101 Berlin

Prof. Dr. J. Limmer

Saarbrücker Winterbergkliniken gGmbH *

Prof. Dr. W. Oettinger

Krkh der Barmh. Brüder, 54292 Trier

PD Dr. K. Ridwelski

Städt. Klinikum Dessau, 06847 Dessau

Prof. Dr. R. Roscher

Stauferklinik Schwäbisch-Gmünd*
73557 Mutlangen

Prof. Dr. H. Schramm

Waldklinikum gGmbH*, 07548 Gera

PD Dr. med. U. Schenker

Park-Krkh Leipzig-Dösen; 4282 Leipzig

Prof. Dr. M. Schoenberg

Rotkreuzkrankenhaus*; 80634 München

Dr. H.J. Vogt

St. Vinzenz-Krkh*; 63450 Hanau

Prof. Dr. H.F. Weiser

Ev.-Luth. Diakoniekrankenhaus*
27356 Rotenburg

*1 = Mitglied der FOGT 4-Expertengruppe
zur Protokollerstellung*

** = Prüfzentrum*

Kontaktadressen für Notfallsituationen

1. Studiensekretariat in Ulm

Falls nicht erreichbar

Prof. Dr. K.H. Link
Tel: 0611-847-2431
Tel: 0611-847-0
Handy: 0177-3357542

Falls nicht erreichbar

PD Dr. L. Staib
Tel: 0731-500 27207
Tel priv.: 07346-8554

Falls nicht erreichbar

Dr. M. Kornmann
Tel: 0731-500 27200
Tel priv: 0731-79300

3. Chemoassistent Abteilung Chirurgie I Universitätsklinikum Ulm

Dr. G. Leder
Tel: 0731-500 1404

Tel: 0731-5002 7213
über Zentrale:
Tel: 0731-5000 und
Funk-Nr.: 165

Sollten die oben genannten Personen nicht erreichbar sein, lassen Sie sich über die Telefonzentrale der Universität Ulm 0731-5000 mit Herrn PD Dr. Ludger Staib in Verbindung setzen oder mit dem diensthabenden Oberarzt der Abteilung Chirurgie II am Asklepios Paulinen Krankenhaus Wiesbaden, Tel: 0611-847-0.

Kurzprotokoll FOGT 4-Studie:

Titel:	Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms UICC Stadium III und UICC Stadium II / T4N0M0 - Vergleich von CPT-11 + 5-FU + Folinsäure i.v. versus 5- FU + Folinsäure i.v.
Studien- Name:	FOGT 4 Eine Studie der Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinaler Tumoren (FOGT)
Ziel:	Ermittlung einer optimalen adjuvanten Therapie bei Kolonkarzinomen UICC III (TX, N1-2, M0) und UICC II / T4N0M0.
Zielkriterien:	Hauptkriterium: - Gesamtüberlebenszeit Nebenkriterien: - Krankheitsfreies Überleben - Rezidivraten und Rezidivmuster - Toxizität - Lebensqualität - Prognosefaktoren - Kosten-Effektivitäts-Relation
Prognosefaktoren:	Thymidylatsynthase, ggf. weitere Faktoren
Geplante Fallzahl:	600 rekrutierte Patienten (300 pro Arm)
Stratifikation:	Teilnehmende Prüfzentren N0 vs. N1(1-3 LKN) vs. N2(>3 LKN) T1+2 vs. T3+4
Studienablauf:	Multizenterstudie (Prüfzentren: >60) Studienbeginn: 10/2001 Rekrutierungsdauer: 5 Jahre Nachbeobachtungszeit: 5 Jahre; Gesamtlaufzeit: 10 Jahre
Studiendesign:	Die Patienten werden nach kompletter R0-Resektion stratifiziert und in zwei Behandlungsarme randomisiert (adjuvante Chemotherapie): Arm A (Prüfarm) : CPT 11 + 5-FU + Folinsäure i.v. 6 Monate Arm B (Standardarm): 5-FU + FS i.v. für 6 Monate und werden bis 5 Jahre nach Therapieabschluss (Nachsorge) oder bis zur Progression nachbeobachtet. Bei Progression Rezidivoperation oder palliative Therapie.

STUDIENÜBERSICHT FOGT 4-Studie

**Adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms
UICC Stadium III und UICC Stadium II / T4N0M0 -
Vergleich von CPT 11 + 5-FU + Folinsäure i.v.
versus 5-FU + Folinsäure i.v.**

DIAGNOSTIK UND STADIENEINTEILUNG

schriftliches EINVERSTÄNDNIS

STRATIFIKATION
(T,N, Klinik)

RANDOMISATION

ARM A:

CPT-11 + 5-FU + FS
6 Monate

ARM B:

5-FU + FS
6 Monate

Progression

Rezidivoperation oder
palliative Therapie

Nachsorge

Nachsorge

Studienpatienten

Studienaufnahme:

Die Patienten müssen alle Einschlußkriterien erfüllen und dürfen keine Ausschlußkriterien aufzeigen. Die schriftliche Einverständniserklärung zur Studie muß vorliegen.

Die Stadienbestimmung wird wie folgt vorgenommen: Präoperatives Staging > OP > Postoperatives Staging

Auswahlkriterien

Patienten mit komplett (R0) reseziertem Kolonkarzinom des Stadiums T_xN₁₋₂M₀ (UICC III) und T4N0M0 Tumoren des Stadiums UICC II. Als Kolonkarzinome werden alle Dickdarmtumoren gezählt, deren untere Begrenzung oberhalb der peritonealen Umschlagsfalte oder höher als 12 cm ab Hiltonscher Linie bzw. 15 cm ab ano liegt.

Geeignet zur Studienteilnahme sind:

- Schriftliche Einwilligung des Patienten liegt vor
- Verfügbarkeit des Patienten für Langzeit-Nachsorge (≥ 5 Jahre) muss gegeben sein
- kurativ (R0) reseziertes histologisch gesichertes Kolonkarzinom, UICC III + UICC II/T4N0M0 Resektion + Pathologie und Staging gemäß ISTO-Standard (Dt. Krebsgesellschaft)

Folgende Laborwerte sind Voraussetzung zur Studienaufnahme:

- Leukozyten ≥ 3.000 / μ l
- Neutrophile ≥ 2.000 / μ l
- Thrombozyten ≥ 100.000 / μ l
- Serumkreatinin ≤ 1.3 mg/dl
- Gesamtbilirubin ≤ 2 mg/dl oder ≤ 1.5 x oberer Normalwert
- PTZ > 60 %.

Nicht geeignet sind Patienten:**Ausschlußkriterien**

- Nicht kurativ resezierte Patienten (R1 oder R2, d.h. mikroskopischer bzw. makroskopischer Tumorrest in situ verblieben).
 - Segmentresektion
 - Rektumkarzinome
 - Metastasennachweis
 - Alter: < 18 Jahre
 - Verlaufskontrolle / Nachsorge über ≥ 5 Jahre aus Altersgründen bzw. Compliance des Patienten nicht möglich
 - Gravierende nicht behandelbare internistische Erkrankungen
 - (z.B. dekompensierter Diabetes mellitus, manifeste Herzinsuffizienz, Cerebralsklerose, dekompens. Leberfunktionsstörung (Albumin <2g %))
 - Interaktionen von Medikamenten mit neuromuskulären Blockern
 - Gegenanzeigen von Anticholinergika: Engwinkelglaukom, Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, mechanische Stenosen im Bereich des Magen-Darm-Kanals, Tachyarrhythmie, Megacolon, akutes Lungenödem, schwere Zerebralsklerose
 - Karnofsky-Index $\leq 70\%$.
 - Floride Infektion inklusive bekannte HIV-Seropositivität und bekannter positiver Nachweis von Hepatitis B Antigen.
 - Vorangegangene Chemotherapie oder Immuntherapie.
 - Patienten mit Zweittumoren (außer Basaliom und Spinaliom der Haut sowie Zervix- Carcinoma in situ).
 - Schwangerschaft, Stillzeit
 - Keine wirksame Kontrazeption während der Therapie möglich.
 - ZNS Erkrankungen.
 - Therapie mit Allopurinol, Dipyridamol, Trimethoprim und Pyrimethamin.
 - Therapie mit Prostaglandin E2 Synthesehemmern (ASS 100 ist gestattet).
 - Chronisch entzündliche Darmerkrankungen und chronische Diarrhoe
 - DPD-Skipping
 - bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einen der sonstigen Bestandteile von Campto^R
 - bekannte schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf Irinotecanhydrochlorid 3 H₂O oder einen der sonstigen Bestandteile von Campto^R
-

Registrierung des Patienten

Stratifikation

Folgende Stratifikationsmerkmale werden bei Zuteilung zu den jeweiligen Therapiegruppen berücksichtigt:

1. Teilnehmende Prüfzentren
2. N0 vs. N1 vs. N2
3. T1+2 vs. T3+4

Zwangsläufig wirkt sich diese differenzierte Schichtung nur in den Zentren aus, die mehr als 12 Patienten in die Studie einbringen.

Patientenregistrierung und Randomisationsverfahren

Die Registrierung des Patienten zur Aufnahme in die Studie erfolgt telefonisch zentral über das FOGT 4-Studiensekretariat bei EMTS-European Medical Trial Support GmbH (Abtl. Studienführung) mit Sitz in Ulm, Brühlstraße 19. Bei Erfüllen der Aufnahmekriterien der Studie wird der Patient in einen Therapiearm randomisiert. Der CRO steht ein Prüfarzt für evtl. Rückfragen zur Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zur Verfügung. Durch die Trennung von Klinik und Randomisation wird gewährleistet, dass die Aufnahme der Patienten in die Studie und die Durchführung der Randomisation unabhängig von eventuellen Interessen der Klinik erfolgt

Nach Registrierung des Patienten wird dem behandelnden Arzt das Ergebnis der Randomisation schriftlich über ein Randomisations-Formular (per Fax oder Post) und mündlich (per Telefon) mitgeteilt. Das Sekretariat von EMTS ist Montag bis Freitag von 08.00 Uhr bis 16.00 Uhr besetzt. Außerhalb dieser Zeiten stehen für Informationen der Studienleiter Prof. Dr. K.H. Link bzw. die Vertreter Dr. L. Staib, Dr. M. Kornmann und Dr. G. Leder über Telefon: 0731-5000 (Zentrale des Universitätsklinikums) zur Verfügung.

FOGT 4-Studiensekretariat:

EMTS-European Medical Trial Support GmbH
Abtl. Studienführung
Tel: 0731-602 3576 / Fax: 0731- 602 3578
e-mail: info@emts-online.de

Nach Operation mit histologischer Sicherung der Diagnose wird der Patient von der jeweiligen Klinik dem FOGT 4-Studiensekretariat gemeldet (Registrierung). Bei der Registrierung müssen die Studienein- und Ausschlusskriterien (Histologie muss vorliegen!) geprüft sein, sowie Name des Patienten mit Geburtsdatum und Operationsdatum angegeben werden.

Bei Erfüllen der Aufnahmekriterien in die Studie wird der Patient in einen Therapiearm randomisiert. Die Erhebungsbögen für den randomisierten Patienten werden unverzüglich zugesandt.

Übersicht Chemotherapieprotokolle:

Beginn:

Bei komplikationslosem Verlauf möglichst bis zum 14. postoperativen Tag, immer jedoch erst nach Erhalt der Histologie.

CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL ARM A

CPT-11 (Campto^R) 80mg/m²/d	Infusion 60 Minuten
anschließend	
Folinsäure (Rescuvolin^R) 500 mg/m²/d	2h-Infusion
anschließend	
5-FU 2.000 mg/m²/d	24h-Infusion

Vor der Infusion mit CPT-11 soll Atropin 0.25 mg unter die Haut gespritzt werden.

Bitte dazu Punkt „Nebenwirkungen“ und „Supportive Maßnahmen“ aus dem Protokoll beachten. Zuerst erfolgt die Gabe von CPT 11 (60 min), dann Folinsäure 500 mg/m²/d (2 h). Im Anschluß wird 5-FU über 24 Stunden gegeben. Nach Abschluß des ersten Zyklus bei guter Verträglichkeit sowie ohne Toxizität Steigerung der 5-FU-Dosis um 10%.

Verabreichung der Chemotherapeutika über Ports und externe Pumpen.

Jeder Zyklus besteht aus 1 Behandlungstag pro Woche für 6 aufeinanderfolgende Wochen gefolgt von 2 Wochen Pause. Insgesamt werden 4 Zyklen durchgeführt.

Zyklus I - IV: (d = Behandlungstag):

I: d 1, d 8, d 15, d 22, d 29, d 36	III: d 99, d 106, d 113, d 120, d 127, d 134
Pause von 14 Tagen	Pause von 14 Tagen
II: d 50, d 57, d 64, d 71, d 78, d 85	IV: d 148, d 155, d 162, d 169, d 176, d 183
Pause von 14 Tagen	

Gesamtdauer der Chemotherapie: ca. 6 Monate

CHEMOTHERAPIEPROTOKOLL ARM B**Folinsäure (Rescuvolin^R) 200 mg/m²/d****10 min Kurzinfusion
Tag 1-5 beim 1. Zyklus
dann 1 Tag pro Woche**direkt anschließend
5-FU 450 mg/m²/d**60-120 min Infusion
Tag 1-5 beim 1. Zyklus
dann 1 Tag pro Woche**

Der erste Zyklus dauert 5 Tage mit täglicher Infusion von 5-FU + Folinsäure mit anschließend 3 Wochen Pause. Nach Abschluß der dritten ambulanten Therapie bei guter Verträglichkeit sowie ohne Toxizität Steigerung der 5-FU-Dosis um 10% möglich.

Nach diesem Zyklus schließt sich die ambulante Chemotherapie mit einem Behandlungstag pro Woche (beginnend am Tag 26) bis zur 26. Woche nach Beginn der Therapie an.

Therapie (d = Behandlungstag):**d 1-5, dann Pause von 21 Tagen****d 26, d 33, d 40, d 47, d 54, d 61, d 68, d 75, d 82, d 89, d 96, d103, d 110, d 117, d 124, d 131, d138, d 145, d 152, d 159, d 166, d 173****Gesamtdauer der Chemotherapie:****26 Wochen nach Beginn der Chemotherapie = ca. 6 Monate****Tabelle Toxizitäten:**

Toxizität	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Leukopenie	100%	100%	80%	60%
Neutropenie	100%	100%	80%	60%
Thrombopenie	100%	100%	80%	60%
Mukositis	100%	100%	80%	60%
Diarrhoe	100%	100%	80%	60%
Übelkeit / Erbrechen	100%	100%	80%	60%
Haut	100%	100%	80%	Stop

Dosis- und Therapiemodifikationen

Dosisanpassung 5-FU

- Dosissteigerung:
Toleriert der Patient die Dosis, kann nach der dritten ambulanten Therapie um 10% und bei weiterhin guter Verträglichkeit (bei Patienten > 70 Jahre) nochmals um 10% (bis 500 mg/m²/d) gesteigert werden.
- Dosisreduktion:
Die Dosis von 5-Fluorouracil wird der im Intervall beobachteten, 5-FU-spezifischen Toxizität (NCI-CTC Einteilung, Anlage 7) angepaßt: Ist der Patient älter als 70 Jahre wird die Ausgangsdosis von 5-FU um 20% verringert.

Dosisanpassung CPT-11 (Campto^R):

- Dosissteigerung:
Für CPT-11 ist keine Dosiserhöhung vorgesehen.
- Dosisreduktion:
Bei Campto können verzögert einsetzende Nebenwirkungen auftreten (verzögert einsetzende Diarrhoe, Neutropenie), die eine Dosisreduktion zur Folge haben. Bitte befolgen Sie die in Punkt „Therapieaufschub“ beschriebene Dosisanpassung.

Dosisanpassung Folinsäure:

- Dosissteigerung:
Für Folinsäure ist keine Dosissteigerung vorgesehen
- Dosisreduktion:
Bei Auftreten von Toxizitäten beachten Sie bitte Dosisreduktionen und ggf. ein Therapieaufschub wie beschrieben.

DPD-Mutation:

Bei Patienten mit DPD-Mutation wird kein 5-FU/FS verabreicht. Diese Patienten erhalten CPT-11 Monotherapie analog zum Therapieschema in Arm A.

Wiederaufnahme der Therapie:

Beträgt der Aufschub länger als 4 Wochen im Arm A, wird der aktuelle Zyklus abgebrochen, die Dauer der Unterbrechung dokumentiert und nach Erholung der nächst folgende Zyklus durchgeführt.

Im Arm B werden bei Aufschub die Wochen ohne Behandlung dokumentiert und zählen als ausgefallen. Die Therapie wird bei Wiederaufnahme gemäß Schema weitergeführt.

Therapieaufschub

Therapieaufschub bei 5-FU und Folinsäure:

Bei Nebenwirkungen \geq Grad 3 wird die Chemotherapie bis zur Normalisierung der Symptome aufgeschoben. Danach erfolgt die weitere Therapie mit entsprechend angeführten Richtlinien reduzierter Dosis (siehe auch Tabelle "Auftreten von Toxizität" und "Wiederaufnahme der Therapie" im folgenden). Sollte diese Therapie ohne Nebenwirkungen vertragen worden sein, kann der darauf folgende Zyklus wieder mit normaler Dosierung durchgeführt werden.

Therapieaufschub bei Campto^R:

Bei Campto^R wurden besonders eine **verzögert einsetzende Diarrhoe** (bei Auftreten nach mehr als 24 Stunden nach Verabreichung), **Übelkeit und Erbrechen sowie Dehydratation**, gewöhnlich in Verbindung mit Diarrhoe und/oder Erbrechen, berichtet. Weitere Nebenwirkungen sind in Kapitel 2.11 aufgeführt. **Diese Nebenwirkungen stellen eine dosisbegrenzende Toxizität von Campto^R dar:**

Bei Beginn eines nachfolgenden Therapiezyklus sollte die Dosis von Campto^R gemäß dem schwersten Grad an Nebenwirkungen (siehe Tabelle), die im vorausgegangenen Therapiezyklus beobachtet wurden, verringert werden. Die Behandlung sollte um 1-2 Wochen verschoben werden, um die Erholung von behandlungsbedingten Nebenwirkungen zu ermöglichen. Eine toxizitätsbedingte Diarrhoe muß sich vollkommen zurückgebildet haben.

Therapieabbruch

- Auf Wunsch des Patienten
- Bei nicht tolerablen Nebenwirkungen
- Bei selbst mit Dosisreduktion nicht beherrschbaren Nebenwirkungen
- Intolerable Toxizität (nicht reversibel Toxizitäten Grad III und IV)
- Bei Rezidivbildung, Metastasierung
- Patienten mit Therapieabbruch bleiben in der Studie und damit in der Nachsorge

Supportive Therapie

Supportive Maßnahmen bei Nebenwirkungen der Chemotherapie mit 5-FU + Folinsäure:

- **Diarrhoe:**
Flüssigkeitssubstitution. Imodium oder Reasec. Bei drohender Dehydratation stationäre Bilanzierung.
- **Stomatitis:**
Spülung mit Kochsalzlösung oder Mund-/Rachendesinfektionsmittel. Bei schwerer Symptomatik parenterale Ernährung und Cortison-Perfusor.
- **Hand-/Fußsyndrom:**
Therapieversuch mit Vitamin B6 150 mg pro Tag.
- **Myelosuppression:**
Siehe onkologische Standardwerke. Bei WHO 4: G-CSF (Granocyte^R oder Neupogen^R)
- **Übelkeit und Erbrechen:**
Paspertin^R -Tropfen in Kombination mit Vomex A Suppositorien; ansonsten Navoban^R oder Zofran^R.
- **Anorexia**
evtl. parenterale Ernährung
- **orale Mukositis:**
Spülung mit SalviathymoLlösung

Andere Nebenwirkungen der Chemotherapie: s. onkologische Standardwerke.

Supportive Maßnahmen bei besonderen Nebenwirkungen der Chemotherapie mit Campto^R:

- **Manifeste Spät-diarrhoe:**
Hochdosiertes Loperamid (z.B. Imodium) Loading Dose 4 mg:
1 Kapsel (2mg) alle 2 Stunden (Beginn sofort nach Auftreten des ersten flüssigen Stuhls, Fortsetzung bis 12 Stunden nach dem letzten flüssigen Stuhl, Höchstdauer (ohne Unterbrechung) 48 Stunden,

Loperamid darf nicht prophylaktisch angewendet werden!

Rehydratation: Während der gesamten Dauer der Diarrhoe ist eine orale Rehydratation mit großen Mengen an elektrolythaltiger Flüssigkeit indiziert (z.B. mit Mineralwasser oder Sportgetränken).

Prophylaxe mit oralen Breitspektrumantibiotika (z.B. Fluorchinolone): stets bei Diarrhoe Grad 4, bei Diarrhoe in Verbindung mit Fieber oder Neutropenie Grad 3-4, wenn die Diarrhoe trotz vorschriftsmäßiger hochdosierter Loperamidbehandlung länger als 48 Stunden anhält.

Falls die Diarrhoe trotz der Behandlung länger als 24 Stunden anhält, muß der Patient unbedingt das behandelnde onkologische Zentrum kontaktieren. Die Ärzte dort werden dem Patienten mitteilen, ob er für 7 Tage das Antibiotikum einnehmen muß und werden entscheiden, ob eine Hospitalisierung zur Kompensation der Flüssigkeit- und Elektrolytverluste notwendig ist.

- **febrile Neutropenie**
G-CSF (Granocyte^R oder Neupogen^R) und Breitbandantibiotika
- **Anämie WHO Grad 4**
Epo oder Erythrozytenkonzentrate
- **Thrombozytopenie WHO Grad 4 ($\leq 25.000 / \mu\text{l}$)**
Thrombozytenkonzentrate
- **akutes cholinerges Syndrom**
Atropin, 0,25mg siehe oben
- **Stomatitis:**
Spülung mit Kochsalzlösung oder Mund-/Rachendesinfektionsmittel.
Bei schwerer Symptomatik parenterale Ernährung und Cortison-Perfusor.
- **Hand-/Fußsyndrom:**
Therapieversuch mit Vitamin B6 150 mg pro Tag.
- **Myelosuppression:**
Siehe onkologische Standardwerke. Bei WHO 4: G-CSF (Neupogen^R)
- **Übelkeit und Erbrechen:**
Paspertin^R -Tropfen in Kombination mit Vomex A Suppositorien; ansonsten Navoban^R oder Zofran^R.
- **Anorexia**
evtl. parenterale Ernährung
- **orale Mukositis:**
Spülung mit SalviathymoHLösung

Paravasate:

- sofortiger Stop der Infusion
- Nadel nicht entfernen!
- Möglichst viel des ins Gewebe geflossenen Zytostatikum sollte abgesaugt werden.
- Die ersten 72 Stunden das geschädigte Gewebe mit Eis für 15 bis 20 Minuten alle 4-6 Stunden kühlen.
- Das betroffene Gebiet muss in den folgenden Tagen aufmerksam beobachtet werden, um eine ggf. notwendige weitere Therapie rechtzeitig einleiten zu können.

Probenversand

Merkblatt - Probenentnahme für die FOGT4-Studie für Pathologe

Hintergrund:

Die adjuvante Chemotherapie von Patienten wird in dieser Studie nach Thymidylatsynthase (TS)-Stratifizierung entweder mit 5-Fluorouracil/Folinsäure oder zusätzlich mit Irinotecan (CPT-11) durchgeführt. TS ist ein Schlüsselenzym der DNA-Synthese und wird durch 5-Fluorouracil gehemmt. Hohe TS-Werte im Tumor korreliert wahrscheinlich mit 5-Fluorouracil-Resistenz. In dieser Studie soll überprüft werden, ob durch TS-Bestimmung vor Beginn der Chemotherapie Patienten identifiziert werden können, die von der Mono- bzw. Kombinationstherapie möglicherweise profitieren. Im Rahmen dieser Bestimmungen sollen noch weitere prognostisch bedeutsame Faktoren von einer gesonderten Arbeitsgruppe untersucht werden .

Für dieses Vorhaben benötigen wir Ihre Hilfe!

Paraffingewebe:

Erfüllt ein Patient postoperativ die Aufnahmekriterien und willigt in die Studie ein, sollte eine TS-Bestimmung durchgeführt werden. Hierzu wird aus Paraffingewebe RNA isoliert. Wir bitten Sie aus einen **primärtumor-tragenden Paraffinblock mit einem hohen Tumorzellanteil** (wenn möglich > 50%) zur Verfügung zu stellen.

Probenversand:

Lagerung sowie Versand dieser Probe erfolgt bei Raumtemperatur im beiliegenden wattierten Umschlag. Der Versand sollte **sofort nach Probengewinnung** durchgeführt werden.

Kosten:

Die Kosten für den Versand werden vollständig vom FOGT 4-Studiensekretariat übernommen. Für Ihre Mehrarbeit, die durch die Aufarbeitung und den Versand der Probe entstehen, erhalten Sie auf Wunsch eine Aufwandsentschädigung.

Fragen?:

Bei Rückfragen können Sie sich direkt mit Herrn Dr. Marko Kornmann in Verbindung setzen.

Dr. Marko Kornmann

Abtl. Chirurgie I

Universitätsklinikum Ulm

Steinhövelstraße 9, 89081 Ulm

Tel: 0731- 5000 (Zentrale)

Tel: 0731- 5002 7237 / Fax: 0731 - 50 27212

e-mail: mkornman@t-online.de

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. M. Kornmann

Merkblatt - Probenentnahme für die FOGT4-Studie für behandelnden Arzt

Hintergrund:

Die adjuvante Chemotherapie von Patienten wird in dieser Studie nach Thymidylatsynthase (TS)-Stratifizierung entweder mit 5-Fluorouracil/Folinsäure oder zusätzlich mit Irinotecan (CPT-11) durchgeführt. TS ist ein Schlüsselenzym der DNA-Synthese und wird durch 5-Fluorouracil gehemmt. Hohe TS-Werte im Tumor korreliert wahrscheinlich mit 5-Fluorouracil-Resistenz. In dieser Studie soll überprüft werden, ob durch TS-Bestimmung vor Beginn der Chemotherapie Patienten identifiziert werden können, die von der Mono- bzw. Kombinationstherapie möglicherweise profitieren. Im Rahmen dieser Bestimmungen sollen noch weitere prognostisch bedeutsame Faktoren von einer gesonderten Arbeitsgruppe untersucht werden .

Für dieses Vorhaben benötigen wir Ihre Hilfe!

Blutentnahme:

Erfüllt ein Patient postoperativ die Aufnahmekriterien und willigt in die Studie ein, bitten wir Sie 2ml-EDTA-Blut und 10 ml Serum-Blut dem Patienten zu entnehmen und an das FOGT 4-Studiensekretariat zu schicken.

Probenversand:

Lagerung sowie Versand dieser Probe erfolgt bei Raumtemperatur im beiliegenden wattierten Umschlag. Entsprechend frankierte und adressierte Umschläge werden zur Verfügung gestellt. Der Versand sollte **sofort nach Probengewinnung** durchgeführt werden.

Kosten:

Die Kosten für den Versand werden vollständig vom FOGT 4-Studiensekretariat übernommen.

Fragen?:

Bei Rückfragen können Sie sich direkt mit Herrn Dr. Marko Kornmann in Verbindung setzen.

Dr. Marko Kornmann

Abtl. Chirurgie I

Universitätsklinikum Ulm

Steinhövelstraße 9, 89081 Ulm

Tel: 0731- 5000 (Zentrale)

Tel: 0731- 5002 7237 / Fax: 0731 - 50 27212

e-mail: mkornman@t-online.de

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. M. Kornmann