



**Name der Studie:** Adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und Capecitabin versus Nachbeobachtung nach Resektion von kolorektalen Lebermetastasen - Randomisierte Phase III-Studie  
ADHOC-Studie

**Studienleiter:** Prof. Dr. Wolf Otto Bechstein

**Studienzentrum:** Studienzentrale der Arbeitsgruppe Lebermetastasen:  
Dr. Christiane Gog, Studienärztin, Frau Kerstin Zwintzsch, Studienassistentin  
Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie, J.W. Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt a. M.

**Kurzbeschreibung der Studie:**

Prospektive, randomisierte, multizentrische, offene Phase III-Studie mit zwei parallelen Gruppen von Patienten.

Lebermetastasen eines kolorektalen Karzinoms können mit einem kurativen Ansatz reseziert werden. Allerdings ist das krankheitsfreie 5- Jahres-Cberleben mit 20-30% relativ gering. Während im Stadium III (mit Lymphknotenmetastasen) eine Verbesserung der Prognose durch eine adjuvante Chemotherapie gut belegt ist, steht der Nachweis eines Nutzens einer adjuvanten Therapie nach Resektion von Lebermetastasen bisher aus.

Da nach einer regionalen Chemotherapie teilweise weniger intrahepatische Rezidive fanden, in einer retrospektiven Analysen eine postoperative Chemotherapie mit einer verbesserten Prognose verbunden war. und sich in zwei abgebrochenen Studien einer adjuvanten systemischen Therapie (Tabelle 6) ein Trend zu einem verbesserten Überleben fand, ist es gerechtfertigt, die adjuvante Chemotherapie nach Resektion von Lebermetastasen zu untersuchen.

Im Stadium III stellte die Kombination von Oxaliplatin mit 5-FU/FA (Infusion) die momentan hinsichtlich der Effektivität optimale Therapie dar. In Phase II- Studien zeigte die Kombination von Oxaliplatin mit dem oral einnehmbaren Fluo-ropyrimidin Capecitabin bei der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms ähnliche Ergebnisse wie Oxalipla-tin/5-FU/FA- Infusion. Die meisten Erfahrungen liegen hierbei zur dreiwöchentlichen Kombination von Oxalipla-tin/Capecitabine vor. Es erscheint daher sinnvoll, die Kombination von Oxaliplatin (130 mg/m<sup>2</sup> dl) und Capecitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> d 1-14) bei Patienten nach kompletter Resektion von Lebermetastasen zu testen.

**Ziel der Studie:** Primäres Ziel der Studie ist, die Überlegenheit einer adjuvanten Therapie mit Oxaliplatin/Capecitabin gegenüber der alleinigen Nachbeobachtung

hinsichtlich der Überlebenszeit bis zum ersten Ereignis des Auftretens einer Tumorerkrankung (krankheitsfreies Überleben) nachzuweisen. Ereignisse im Sinne dieser Studie sind das Auftreten eines Tumorrezidivs, von Metastasen, eines Zweittumors oder Tod jeder Ursache.

Sekundäre Endpunkte sind:

- Gesamtüberleben der Patienten
- Akut- und Langzeittoxizität der Chemotherapie
- Molekulare Marker für das Risiko eines Rezidivs und von Toxizitäten

**Art der Studie:**

<input checked="" type="checkbox"/>	prospektiv	<input type="checkbox"/>	einfache Verblindung
<input checked="" type="checkbox"/>	randomisiert	<input type="checkbox"/>	doppelte Verblindung
<input type="checkbox"/>	unizentrisch	<input checked="" type="checkbox"/>	multizentrisch

#### **Wesentliche Einschlusskriterien:**

- Patienten nach R0-Resektion kolorektaler Lebermetastasen (einschließlich Patienten mit Lymphknotenbefall am Leberhilus, sofern eine R0-Resektion auch der Lymphknoten erfolgte)
- Alter:  $\geq 18$  Jahre
- Karnofsky-Index  $\geq 70\%$
- Neutrophile  $> 1,5 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $100 \times 10^9/l$
- Adäquate Kontrazeption bei männlichen und weiblichen Patienten
- Mündliche und schriftliche Einwilligung entsprechend Good Clinical Practice und den entsprechenden lokalen nationalen und internationalen Regulationen

#### **Wesentliche Ausschlusskriterien:**

- Andere vorherige Malignome, außer entsprechend behandelte in situ-Carcinome der Cervix oder Hauttumoren ohne Hinweis auf ein Melanom (oder 10 Jahre Tumorfreiheit)
- Anderweitige Studienteilnahme mit anderen Studienmedikamenten innerhalb von 30 Tagen vor der Randomisation
- vorausgehende Chemotherapie für ein fortgeschrittenes Tumorleiden (Eine vorausgegangene adjuvante Chemotherapie zur Behandlung des Primärtumors ist erlaubt, soweit sie  $\geq 6$  Monate zurückliegt)
- Kreatininclearance nach Cockcroft  $< 50$  ml/min
- Leberinsuffizienz, definiert als: ALAT, ASAT, Bilirubin oder Alkalische Phosphatase  $> 5 \times$  oberer Normwert
- Periphere Neuropathie (CTC Grad  $> 1$ )
- Unkontrollierte Herzinsuffizienz oder behandlungspflichtige Angina pectoris
- Aktive Infektionen
- Wesentliche neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
- Schwangere oder stillende Frauen
- Unfähigkeit, an regelmäßigen Kontrolluntersuchungen teilzunehmen.

#### **Weitere beteiligte Kliniken / Studienzentren:**

Universitätsklinikum Essen, Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie  
OPZ II  
Hufelandstr. 55  
45122 Essen

Studiensekretariat Internistische Onkologie  
Medizinische Klinik I (ABAKUS – Haus, EG, Zi 24)  
Universitätsklinikum Dresden  
Fetscherstr. 74  
01307 Dresden

MediProjekt Gesellschaft für Medizinstatistik und Projektentwicklung  
Dres. Med Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig  
Calenberger Esplanade 1  
30169 Hannover

Klinikum Oldenburg gGmbH  
Abteilung Onkologie/Hämatologie  
Dr. Edenstr. 10  
26133 Oldenburg

Koordinationszentrum chir. Studien (KCS)  
Chir. Direktion Prof. Jauch  
LMU – Klinikum Großhadern  
Marchioninstr. 15  
81377 München

Städtisches Klinikum Magdeburg  
Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie  
Birkenallee 34  
39130 Magdeburg

Chirurgische Universitätsklinik Regensburg  
Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
93053 Regensburg

Charité Campus Buch  
Klinik für Chirurgie und Chirurgische Onkologie Studienzentrale Robert-Rössle-Klinik  
Lindenberger Weg 80  
13125 Berlin

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg  
Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin IV, Ernst-Grube-Str. 40,  
06120 Halle /Saale;

Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Klinikstra. 6-8  
97070 Würzburg

Universitätsklinikum Ulm

Abteilung Chirurgie I  
Steinhövelstr.9  
89075 Ulm

Kreisklinikum Aschersleben-Staßfurt  
Eislebener Str. 7 A  
06449 Aschersleben

Universitätsklinikum Jena  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II Tumorzentrum Jena  
Erlanger Allee 101  
07740 Jena

**Geplanter Studienbeginn:**  
III. Quartal 2005

**Geplante Studiendauer:**  
8 Jahre

**Geplante Rekrutierungsanzahl:**  
380

**Förderung:**  Ja  nein  
**Wenn Ja, durch:** Arbeitsgruppe Lebermetastasen

**Ansprechpartner:**

Titel, Name: Prof. Dr. W. O. Bechstein

Tel.-Nr., Fax-Nr.: Telefon: +49 (0) 69 63015251; Fax: +49 (0) 69 63017452

Anschrift: Klinik für Allgemein- und Gefäßchirurgie; J.W. Goethe-Universität  
Theodor-Stern-Kai 7; 60590 Frankfurt am Main

Email: wolf.bechstein@kgu.de