

Projektantrag

Inhalt

Studienprotokoll	2
Projekttitel, Versionsnummer, Versionsdatum	2
Zusammenfassung des Projekts	2
Verantwortlichkeiten	3
Wissenschaftlicher Hintergrund	3
Projektziele	4
Zielgrößen	4
Studienpopulation	5
Methodik und Durchführung	5
Biometrie	6
Datenmanagement und Datenschutz	6
Unterschriften: Studienleiter	7
Lebenslauf	8
Formloser Antrag zur Befreiung von Gebühren	10
Bestätigung.....	11

Studienprotokoll

Projekttitlel, Versionsnummer, Versionsdatum

Projekttitlel:

Vergleich verschiedener HIPEC-Regime und prognostischer Faktoren zur Therapie des peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinoms

Versionsnummer: 1.0

Versionsdatum: 12.12.2019

Zusammenfassung des Projekts

Die Therapie der Peritonealkarzinose (PC) des kolorektalen Karzinoms ist aktuell immer noch eine erhebliche Herausforderung. Prognoseentscheidend ist weiterhin eine vollständige markoskopische Zellreduktion. Derzeit ist die Kombination aus zytoreduktiver Chirurgie (CRS) und hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) der geläufigste Ansatz, jedoch ist hier mit erheblichen systemischen Nebenwirkungen zu rechnen, welche je nach Morbidität des Patienten problematisch sein können (Leebmann, Piso et al. (2018); Solass, Giger-Pabst et al. (2013)). Die am häufigsten gebräuchlichen Zytostatika für die HIPEC sind Oxaliplatin/5-FU und Mitomycin C (MMC). Therapievergleichende Studien ergaben variierende Ergebnisse hinsichtlich des Überlebensvorteils (Yurttas, C., et al. (2018)). Während bis 2013 HIPECs bevorzugt mit Mitomycin C (MMC) durchgeführt worden, wurde das Regime analog zur Studienlage seit 2014 auf Oxaliplatin geändert. Die 2018 publizierte PRODIGE7 Studie (Quenet et al. (2018)) zeigte keinen Überlebensvorteil der Oxaliplatin-HIPEC als Zusatz zur CRS, sodass ein erneuter Paradigmenwechsel hin zu MMC empfohlen wird. Es ist daher von höchster Relevanz weitere Untersuchungen zur HIPEC und CRS durchzuführen um die evidenzbasierte Therapiefindung zu fördern. Wir möchten anhand der hier beschriebenen Studie retrospektiv die Daten der Patienten, welche sich seit 2007 bei PC eines kolorektalen Karzinoms an der Universitätsklinik Freiburg einer HIPEC + CRS unterzogen, auswerten, um Rückschlüsse hinsichtlich perioperativer Komplikationen, Gesamtüberleben und prognostischer Faktoren ziehen zu können.

Verantwortlichkeiten

Studienleiter

PD Dr. Torben Glatz

Facharzt

Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie

Uniklinik Freiburg

Hugstetter Straße 55

D-79106 Freiburg

E-Mail: torben.glatz@uniklinik-freiburg.de

Tel.: 0761 270 27490

Fax: 0761 270 28040

Stellvertretender Studienleiter

Dr. Julia Spiegelberg

Assistenzärztin

Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie

Uniklinik Freiburg

Hugstetter Straße 55

D-79106 Freiburg

E-Mail: julia.spiegelberg@uniklinik-freiburg.de

Tel.: 0761 270 24010

Fax: 0761 270 28040

Finanzierung:

Interne Mittel

Wissenschaftlicher Hintergrund

Prospektive Studien konnten einen relevanten Überlebensvorteil der CRS + HIPEC verglichen mit Systemtherapie mit 5-FU/ Leukovorin allein zeigen (Verwaal et al., 2003). Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich hierdurch auf eine 5-Jahres Überlebensrate von 58% (Esquivel et. al., 2014). Die am häufigsten verwendeten Zytostatika sind hierbei MMC und Oxaliplatin kombiniert mit 5-FU und leucovorin (Kusamura et al, 2008). Initial wurden HIPECs dabei hauptsächlich mit MMC durchgeführt, anschließend ab 2013 analog zur Studienlage auf Oxaliplatin umgestellt und nach Publikation der prospektiven PRODIGE7 Studienergebnisse, wo sich kein Überlebensvorteil durch eine Oxaliplatin-HIPEC zusätzlich zur chirurgischen Zytoreduktion im Gesamtkollektiv nachweisen ließ (Quenet et al., 2018), wieder auf MMC-HIPEC umgesellt. Insgesamt scheint die Oxaliplatin-HIPEC mit einer erhöhten Komplikationsrate vergesellschaftet zu sein (Wisselink et al., 2019). Die Studienlage ist jedoch weiterhin sehr eingeschränkt und heterogen (Wisselink et al., 2019)

Literatur:

Esquivel, J., Lowy, A.M., Markman, M., Chua, T., Pelz, J., Baratti, D., Baumgartner, J.M., Berri, R., Bretcha-Boix, P., Deraco, M., et al. (2014). The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) Multiinstitution Evaluation of the Peritoneal Surface Disease

Severity Score (PSDSS) in 1,013 Patients with Colorectal Cancer with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 4195–4201.

Leung, V., Huo, Y.R., Liauw, W., and Morris, D.L. (2017). Oxaliplatin versus Mitomycin C for HIPEC in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 43, 144–149.

Prada-Villaverde, A., Esquivel, J., Lowy, A.M., Markman, M., Chua, T., Pelz, J., Baratti, D., Baumgartner, J.M., Berri, R., Bretcha-Boix, P., et al. (2014). The American Society of Peritoneal Surface Malignancies evaluation of HIPEC with Mitomycin C versus Oxaliplatin in 539 patients with colon cancer undergoing a complete cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 110, 779–785.

Quenet, F., Elias, D., Roca, L., Goere, D., Ghouti, L., Pocard, M., Facy, O., Arvieux, C., Lorimier, G., and Pezet, D. (2018). A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol* 36, 1.

Verwaal, V.J., van Ruth, S., de Bree, E., van Sloothen, G.W., van Tinteren, H., Boot, H., and Zoetmulder, F.A.N. (2003). Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 21, 3737–3743.

Wisselink, D.D., Braakhuis, L.L.F., Gallo, G., van Grevenstein, W.M.U., van Dieren, S., Kok, N.F.M., de Reuver, P.R., Tanis, P.J., and de Hingh, I.H.J.T. (2019). Systematic review of published literature on oxaliplatin and mitomycin C as chemotherapeutic agents for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 142, 119–129.

Yurttas, C., Hoffmann, G., Tolios, A., Haen, S.P., Schwab, M., Königsrainer, I., Königsrainer, A., Beckert, S., and Löffler, M.W. (2018). Systematic Review of Variations in Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Peritoneal Metastasis from Colorectal Cancer. *J Clin Med* 7.

Projektziele

Vergleich zweier Zytostatikaregime für die HIPEC (Oxaliplatin vs. MMC) hinsichtlich:

- Perioperativer Komplikationsrate
- Dauer des stationären Aufenthalts
- Gesamtüberleben

Untersuchung unabhängiger Prognosefaktoren hinsichtlich des Gesamtüberlebens beim peritoneal metastasierten Kolorektalkarzinom.

Zielgrößen

Primäre Zielgröße:

- Gesamtüberleben

Sekundäre Zielgröße:

- Perioperative Komplikationsrate (90 Tage postoperativ)
- Unabhängige Prognosefaktoren bezüglich des Gesamtüberlebens

Studienpopulation

Einschlusskriterien:

Patienten, welche sich bei bildmorphologisch und/oder histologisch gesicherter Peritonealkarzinose eines Kolorektalen Primarius nach Tumorboardbeschluss einer zytoreduktiven Chirurgie und HIPEC unterzogen. Eingeschlossen wurden auch palliative Operationen, bei welchen bei z.B. drohendem Ileus oder Symptomatik durch hohe peritoneale Tumorlast eine Zytoreduktion und HIPEC durchgeführt wurde.

Ausschlusskriterien:

Ausschließliche Zytoreduktion ohne Durchführung einer HIPEC
Primarius Appendixkarzinom / Pseudomyxoma peritonei

Erfassungszeitraum:

Januar 2007 – Dezember 2019

Erwartete/ geplante Patientenzahl:

102

Methodik und Durchführung

Es handelt sich um eine monozentrische, an der Universitätsklinik Freiburg durchgeführte Studie.

Die Patienteneinwilligung wurde mittels mündlicher Informationen durch einen Arzt zum Krebsregister Baden-Württemberg erzielt. Anschließend unterschrieben alle Patienten nach ausreichender Bedenkzeit und Möglichkeit zum Studium des ‚Krebsregister Infoblatt‘ die Teilnahme am Krebsregister Baden-Württemberg. Alle Patienten wurden über die Möglichkeit zum Widerspruch aufgeklärt und haben mündlich sowie schriftlich eingewilligt.

Bei den Datenquellen handelt es sich um medizinische Daten des Department Allgemein- und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Freiburg (digitale Krankenakte (Meona/ COPRA),

Arztbriefe, Operationsberichte). Die Pathologiebefunde wurden dem Entlassbrief entnommen. Die ASA (*American Society of Anesthesiologists*)- Klassifikation sowie die Anzahl der substituierten Erythrozytenkonzentrate wurden dem Narkoseprotokoll entnommen.

Auflistung der zu erfassenden Daten:

Demographische Daten (Geschlecht, Alter, BMI)
 ASA (*American Society of Anesthesiologists*) – Klassifikation
 Tumorlokalisierung
 Resektionausmaß
 Prätherapeutische TNM – Klassifikation
 Prätherapeutische Tumorgraduierung
 Peritonealkarzinoseindex laut OP-Bericht
 Resektionsränder
 Muzinöse Zellen
 OP-Dauer
 Substituierte Erythrozytenkonzentrate
 Dauer des stationären Aufenthalts (d)
 Dauer des intensivstationären Aufenthalts (d)
 Komplikationsrate nach Clavien/Dindo
 Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier

Biometrie

Explorative Studie:

Retrospektive Analyse der Patientendaten mittels SPSS 22 für Windows. Kategoriale Variablen werden in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben und Unterschiede mittels Fishers exact test untersucht. Das Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier Methode untersucht und ein log-rank Test zum Vergleich der Untergruppen benutzt. Eine Multivariatanalyse zur Analyse unabhängiger Prognosefaktoren wird mittels Coxschem Regressionsmodell durchgeführt.

Datenmanagement und Datenschutz

Alle Patientendaten werden vor unbefugtem Zugriff geschützt. Sie werden in pseudonymisierter Form (d.h. alle unmittelbar Personen-identifizierbaren Daten – Name, Geburtsdatum, Anschrift etc. – werden durch ein Pseudonym, z.B. eine Nummernfolge ersetzt) elektronisch gespeichert und ausgewertet. Alle Auswertungen werden nur lokal an der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Universitätsklinikums Freiburg durchgeführt. Die Zuordnung der erhobenen Daten ist lediglich Mitarbeitern dieses Forschungsprojektes möglich. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen des Forschungsvorhabens erfolgen

ausschließlich mit anonymisierten Daten, sodass hierin keinerlei Rückschlüsse auf Ihre Person möglich sind.

Die neue EU-Datenschutzverordnung (EU-DSGVO) dient der Wahrung der Persönlichkeitsrechte und der Privatsphäre. Dies gilt natürlich auch für dieses Forschungsprojekt, dessen interne Prozesse den Vorgaben der EU-DSGVO folgen und die Sicherheit der Datenverarbeitung gewährleisten.

Die für das Forschungsvorhaben erhobenen Daten werden anonymisiert, sobald dies nach dem Forschungszweck möglich ist. Spätestens 10 Jahre nach Abschluss des Forschungsvorhabens werden sie gelöscht. Die datenschutzrechtlichen Vorgaben werden somit eingehalten.

Unterschriften: Studienleiter

PD Dr. med. Torben Glatz
Facharzt
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Univerisätsklinikum Freiburg
79106 Freiburg
torben.glatz@uniklinik-freiburg.de

PD Dr. med. Torben Glatz

Lebenslauf

Curriculum vitae

Name	Torben Glatz
Geburtsdatum	14. März 1983
Geburtsort	Itzehoe
Familienstand	verheiratet mit Dr. med. Stephanie Rammé, zwei gemeinsame Kinder Clara und Moritz Rammé

Schule und Studium

2004	Abitur am Sophie-Scholl-Gymnasiums Itzehoe (Note: 1,3)
2004 – 2010	<p>Medizinstudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2006: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut) ○ Famulaturen unter anderem in New York, USA (<i>Hospital for special surgery – Orthopädie</i>), Kaunas, Litauen (Allgemein-chirurgie) und Yogyakarta, Indonesien (Tropenmedizin) ○ 2009: Praktisches Jahr unter anderem am <i>King Edward Memorial Hospital</i>, Mumbai, Indien (Allgemeinchirurgie) ○ 2010: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Note: sehr gut)
2011	Promotion am Pharmakologischen Institut CAU Kiel (Summa cum laude)

Beruflicher Werdegang

Seit 03/2011 Assistenzarzt am Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (Prof. Dr. Dr. U.T. Hopt und Prof. Dr. S. Fichtner-Feigl)

- Seit 07/2011 Prüfarzt für klinische Studien
- Seit 08/2011 Organentnahmediensten für die DSO
- Seit 08/2011 OTA- und Studentenunterricht
- 09/2013 Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
- Seit 11/2013 Notarztdienste im SBK
- 07/2014 Medizindidaktisches Zertifikat BW 1
- 11/2015 Studienleiterkurs
- 06/2017 Facharzt für Viszeralchirurgie

- 11/2017 Zertifizierung als leitender Operateur bei der Organentnahme nach der Richtlinie §16 Transplantationsgesetz
- 10/2018 Habilitation im Fach Chirurgie mit Verleihung der Venia Legendi
- 07/2019 Zusatzweiterbildung Spezielle Viszeralchirurgie

Formloser Antrag zur Befreiung von Gebühren

Sehr geehrte Damen und Herren,

da es sich um einen klinikinternen Antrag handelt, beantrage ich hiermit formlos eine Befreiung der nach § 8 Geschäftsordnung der Ethik-Kommission der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.d.F. aufkommenden Gebühren.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Torben Glatz

Bestätigung

Hiermit bestätige ich, dass die elektronisch eingereichten Unterlagen mit denen der Papierkopie übereinstimmen.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Torben Glatz