

<p>Verantwortlicher Studienleiter nach AMG</p>	<p>Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel (molekulare Diagnostik/ Gewebebank)          Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum          Zentrale Gewebebank          Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum          Tel.: 0234-302-4800, Fax-Nr.: 0234-302-4809          E-Mail: Andrea.tannapfel@rub.de</p>
<p>Projektkoordination</p>	<p>Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick          (Leitung klinische Registerdaten)          Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin          St. Josef-Hospital Bochum          Klinikum der Ruhr-Universität          Tel.: 0234-509-3591, Fax:-Nr.: 0234-509-3592          E-Mail: onkologie@klinikum-bochum.de</p>
<p>Kontaktadresse/ Kontaktperson</p>	<p>Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum          Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum          Tel.: 0234-302-4800, Fax-Nr.: 0234-302-4809          Ansprechpartner:          S. Westphal(0234-302-4924, <a href="mailto:stephanie.westphal@pathologie-bochum.de">stephanie.westphal@pathologie-bochum.de</a>)          Klinischer Ansprechpartner: Dr. med.C. Lugnier (0234-509-2398, <a href="mailto:celine.lugnier@rub.de">celine.lugnier@rub.de</a>)</p>
<p>Studienziele</p>	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Im Rahmen des Colopredict Plus Registers sollen retrospektiv und prospektiv Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium I, II und III sowie prospektiv für hochsitzende Rektumkarzinome im Stadium I, II und III erfasst und in Bezug auf ihre Versorgung über 5 Jahre dokumentiert und analysiert werden. Primäres Studienziel ist die Bestimmung der Rolle einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) in Kombination mit einer KRAS-Mutation bei der Prognose von Kolonkarzinomen im Stadium II ohne klinische Risikofaktoren. Hierzu sollen in Tumorgewebeproben der rekrutierten Patienten MSI und KRAS bestimmt werden und parallel klinische und histopathologische Daten der Patienten dokumentiert werden. Primärer Zielparameter ist das Rückfall-freie Überleben nach 5 Jahren (kombinierter Endpunkt aus Rezidiv und Tod jeglicher Ursache).</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rolle von MSI und KRAS auf die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinomen sowie hochsitzenden Rektumkarzinomen im Stadium II mit Risikofaktoren inkl. RFS, DFS, OS im Stadium II</li> <li>• Prognose von Patienten im Stadium III A, B und C (UICC 7. Auflage) unter Standardchemotherapie inkl. RFS, DFS und OS im Stadium III</li> </ul> <p><u>Explorativ:</u>          Identifizierung einer molekularen Prognose-Signatur für Patienten im Stadium II, die die aktuelle Behandlungs- und Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegelt mit Fokus auf die Darmkrebszentren der DKG. Eingesetzt werden sollen Transkriptom-, miRNA- und Methylierungs-Profilingsuntersuchungen</p> <p>Aufbau einer Screening Plattform zur Identifikation von Patienten in klinischen und/oder molekularen Subgruppen für interventionelle Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kooperation mit Circulate (EudraCT 2018-003691-12, Prof. Folprecht, Dresden)</li> <li>• Kooperation mit der epidemiologischen Studie BNT000-001; NCT04813627</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kooperation mit ATOMIC (EudraCT-Nr.: 2019-003562-40, Prof. Reinacher-Schick, Bochum)</li> <li>• Kooperation mit NeoBRAF (PD Dr. Stein, Hamburg)</li> <li>• Weitere kooperative Projekte zur (neo-)adjuvanten Therapie in Planung</li> </ul>
Geplante Patientenzahl	<p>Zur Planung des Umfangs des Registers wird von einer 5-Jahres rezidivfreien Überlebenszeit von 90% mit MSI/KRAS WT im Vergleich zu 75% mit MSS/KRAS MT bei Patienten im Stadium II ohne Risikofaktoren ausgegangen. Dieser Unterschied wird als klinisch minimal relevant bezeichnet, so dass –falls dieser Unterschied tatsächlich vorhanden ist- ein log-rank-Test auf dem zweiseitigen 5% Signifikanzniveau mit einer Sicherheit von 80% statistische Signifikanz liefern soll. Nimmt man zusätzlich exponential-verteilte rezidivfreie Überlebenszeiten und eine jährliche Dropout-Rate von 10% an, so werden ca. 115 Patienten pro Gruppe benötigt.</p> <p>Zur Sicherstellung dieser gruppenspezifischen Fallzahlen muss berücksichtigt werden, dass nur etwa 10% der Stadium-II-Patienten ohne RF Patienten mit MSI/KRAS WT sein werden. Demzufolge müssen ca. 1150 Patienten im Stadium II ohne Risikofaktoren in das Register aufgenommen werden. Nimmt man weiter an, dass etwa 75% der Registerpatienten im Stadium II keine RF haben, müssen etwa 1550 Patienten im Stadium II aufgenommen werden. Wird zusätzlich berücksichtigt, dass ca. 50% der in das Register aufzunehmenden Patienten im Stadium III sein werden, müssen insgesamt etwa 3100 Patienten in das Register aufgenommen werden. Um im Rahmen der Studie detailliertere Subgruppenanalysen zu den molekularen Markern durchführen zu können, wird die Studie auf 8000 Patienten erweitert.</p> <p>Es werden zusätzlich 800 Patienten mit hochsitzendem Rektumkarzinom (12-16cm ab ano) eingeschlossen dessen Behandlung gemäß S3-Leitlinie analog zum Kolonkarzinom erfolgt. Da die meisten interventionellen Studien beim Kolonkarzinom diese Patientengruppe einschließen, wurde das Protokoll durch ein Addendum vom 11.09.2020 temporär angepasst, um auch Patienten mit hochsitzenden Rektumkarzinomen für Therapiestudien über CPP 2.0 erfassen zu können.</p>
Anzahl eingeschlossene Patienten	Aktuell 7300, Rekrutierungsziel: 8000

<p>Flow-Chart</p>	<p>The flow-chart illustrates the study design across four main stages: colon cancer (n=8000), stage (UICC), molecular marker, and treatment. The UICC stage is divided into Stage I, Stage II without risk factors, Stage II with risk factors, and Stage III. Molecular markers are analyzed for each stage, with 5-year RFS rates provided for Stage II subgroups. Treatments include follow-up, CAPOX/FOLFOX/capecitabine, and follow-up versus Fluoropyrimidine. A retrospective arrow points left, and a prospective arrow points right with the objective: 'prognosis stage II without risk factors MSI/KRAS WT versus MSS/KRAS MT'.</p>
<p>Anzahl teilnehmende Zentren</p>	<p>Die Registerstudie soll vor allem, aber nicht ausschließlich innerhalb der Darmkrebszentren der DKG durchgeführt werden. 25 Stadium I/II/III Patienten pro Zentrum pro Jahr, 200 Zentren sollten rekrutiert werden. 3 Jahre Rekrutierungszeit.</p>
<p>Start des prospektiven Registers</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amendment 3.2</li> <li>• Temporäres Addendum</li> <li>• Temporäres Addendum</li> </ul>	<p>September 2013</p> <p>August 2018 September 2020</p> <p>August 2021</p>
<p>Haupt-Einschlusskriterien</p>	<p>Patienten, die sich in den Behandlungskontext des teilnehmenden Zentrums begeben haben und die folgende Kriterien erfüllen:      Prospektiver Patienteneinschluss:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• männliche und weibliche Patienten mit der Diagnose eines Kolonkarzinoms im Stadium I, II oder III</li> <li>• männliche und weibliche Patienten mit der Diagnose eines hochsitzenden Rektumkarzinoms im Stadium I, II und III Bereitschaft der mit dem Studienzentrum kooperierenden Pathologie, Gewebeblöcke gemäß der Protokollanforderungen für die wissenschaftlichen Analysen zur Verfügung zu stellen</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre und in Besitz der Fähigkeit, die Anforderungen des Registers und die Aufklärung dazu zu verstehen, zu hinterfragen und zu bemessen</li> <li>• gemäß ICH-GCP unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Register</li> <li>• unterschriebene Schweigepflichtsentbindung der behandelnden Ärzte für die Zwecke der Studierhebungen</li> </ul> <p>Retrospektiver Patienteneinschluss (nur Kolonkarzinom)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstdiagnose ab dem 1.1.2006</li> <li>• übrige Einschlusskriterien siehe Protokoll 5.1.1</li> </ul>
<p>Haupt-Ausschlusskriterien</p>	<p>Patienten, die</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• die Einschlusskriterien nicht erfüllen</li> <li>• ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen</li> </ul>
<p>Therapie</p>	<p>Die mögliche adjuvante Therapie der Patienten ist von dieser Registerstudie unabhängig und wird vom behandelnden Arzt nach Aufklärung des Patienten gemäß der S3-Leitlinie zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms festgelegt.</p>
<p>Zielparameter</p>	<p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Jahres Rückfall-freies Überleben von MSI/KRAS WT Patienten versus MSS/KRAS MT Patienten im Stadium II ohne RF</li> </ul> <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Jahres Rückfall-freies Überleben von MSI/KRAS WT Patienten versus MSS/KRAS MT Patienten im Stadium II mit RF</li> <li>• OS, DFS im Stadium II</li> <li>• RFS, DFS und OS im Stadium III</li> </ul> <p>Explorativ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifizierung einer Prognosesignatur für Patienten im Stadium II ohne RF</li> <li>• Identifizierung von Patienten für mögliche Therapiestudien über bestimmte genetische oder andere molekulare Tumoreigenschaften (fakultativ)</li> </ul> <p>Ausblick: Etablierung einer PEF- Strategie (Partizipative Entscheidungsfindung)</p>
<p>Statistik</p>	<p>Alle im Register dokumentierten Daten zur Beschreibung des Patientenkollektivs in Bezug auf Krankheitscharakteristiken, Demographie sowie Therapie werden mittels statistischer Standardverfahren deskriptiv ausgewertet. Die rückfallfreie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben werden mittels Kaplan-Meier Methoden ausgewertet. Schätzungen für die zugehörigen 5-Jahres-Raten und die assoziierten 95% Konfidenzintervalle werden daraus abgeleitet. Zur statistischen Analyse der Primärfragestellung wird ein log-rank Test auf dem 5% Signifikanzniveau durchgeführt. Zusätzlich werden multivariable Cox Proportional Hazards Modelle gerechnet. Für die explorative Beurteilung anderer prognostischer Faktoren/molekularer Marker werden explorative Subgruppenanalysen durchgeführt.</p>
<p>Chart „Screening Plattform interventional trials (active and planned)“</p>	

Addendum 1	01-September-2020 (Kooperation Circulate Trial, LKP G. Folprecht, NCT04120701)
Addendum 2	30-August-2021 (Kooperation epidemiological trial BNT000-001-study; NCT04813627)