# ADDENDUM

## COLOPREDICT PLUS 2.0

## Register

## Retro- und prospektive Erfassung der Rolle von MSI und KRAS für die Prognose beim Kolonkarzinom im Stadium I + II + III und hochsitzendem Rektumkarzinom im Stadium I + II + III (prospektiv)

Dieser Nachtrag ist gültig zu Protokoll V 5.1 02.06.2018 oder späteren Änderungen dieses Protokolls.

**Version:** 1.0 25.08.2020

**Projektleitung**: Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel (Leitung 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: 0234-302-4809
E-Mail: Andrea.tannapfel@rub.de

**Klinische Koordination**: Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick
(Studienkoordination, Leitung klinische Registerdaten)
St. Josef-Hospital Bochum
Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin,
an der Medizinischen Klinik I
Tel.: 0234-509-3591
Fax: 0234-509-3592
E-Mail: onkologie@klinikum-bochum.de

## RATIONALE DES ADDENDUMS

Patienten mit einem Rektumkarzinom des oberen Rektumdrittels werden gemäß der S3-Leitlinie 2019 analog dem Kolonkarzinom behandelt. Aus diesem Grunde werden diese Patienten in der Regel in interventionelle Studien das Kolonkarziom betreffend ebenfalls eingeschlossen. Die ColoPredict Plus 2.0 Registerstudie soll solchen interventionellen Studien als Screeningplattform dienen, da diese auf breite Versorgungsstrukturen zugreift und somit exzellente Rekrutierungsmöglichkeiten bietet. Hier ist aktuell die Zusammenarbeit mit der Ciruculate Studie (LKP Prof. G. Folprecht) zu nennen, die Patienten mit hohem Risiko für einen Rückfall anhand des Nachweises von zirkulierender Tumor DNA identifiziert. Das zeitlich limitierte Addendum zum ergänzenden Einschluss von Patienten mit Rektumkarzinom im Stadium I-III soll Patienten mit hoch sitzendem Rektumkarzionom, als klinisch relevante Kohorte, die Möglichkeit bieten im Rahmen dieser Studie ebenfalls eine eventuelle Behandlungsoptimierung zu erfahren.

**STUDIENSYNOPSE**

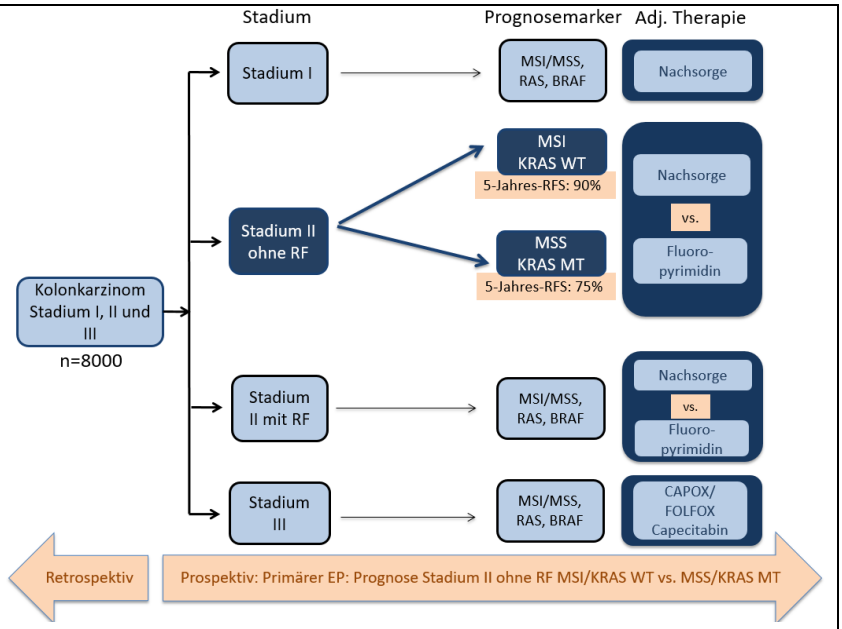
| | |
|---|---|
| Kurztitel | ColoPredict Plus 2.0 |
| Methodik/Design | Es handelt sich um ein nicht-interventionelles, multizentrisches molekulares Register für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium I, II oder III sowie für hochsitzende Rektumkarzinome im Stadium I, II, III. Die Patienten werden retrospektiv und prospektiv anhand ihrer klinischen und histopathologischen Diagnose eines Kolonkarzinoms im Stadium I, II oder III; sowie prospektiv bei hochsitzendem Rektumkarzinom im Stadium I, II oder III durch den behandelnden Arzt eingeschlossen. |
| Projektleitung | Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel (Leitung molekulare Diagnostik/ Gewebebank)<br>Institut für Pathologie der Ruhr-Universität Bochum<br>Zentrale Gewebebank<br>Bürkle-de-la-Camp-Platz 1<br>44789 Bochum |

| | |
|---|---|
| | Tel.: 0234-302-4800<br>Fax: 0234-302-4809<br>E-Mail: Andrea.tannapfel@rub.de |
| Projektkoordination | Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick<br>(Studienkoordination, Leitung klinische Registerdaten)<br>St. Josef-Hospital Bochum<br>Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin,<br>an der Medizinischen Klinik I<br>Tel.: 0234-509-3591<br>Fax: 0234-509-3592<br>E-Mail: onkologie@klinikum-bochum.de |
| Monitoring | Studienzentrale Klinische Forschung am<br>Katholischen Klinikum Bochum<br>St. Josef-Hospital Bochum<br>Leitung: Sandra Albrecht<br>Tel.: 0234-509-8424<br>Fax: 0234-509-8859<br>E-Mail: shared.research.services@klinikum-bochum.de |
| Biostatistik | Prof. Dr. rer. nat. Hans J. Trampisch<br>Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie<br>und Epidemiologie<br>Ruhr-Universität Bochum<br>Universitätsstraße 150<br>44789 Bochum<br>Telefon: 0234 32 27790<br>Telefax: 0234 32 14325 |
| Studienziele | Primäres Studienziel:<br>Im Rahmen des Colopredict Plus 2.0-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).<br><br>Sekundäre Studienziele:<br>- Rolle von MSI und KRAS auf die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinomen sowie für hochsitzende Rektumkarzinome im Stadium II mit Risikofaktoren inkl. RFS, DFS und OS im Stadium II<br>- Prognose von Patienten im Stadium III A, B und C (UICC 7. Auflage) unter Standardchemotherapie inkl. RFS, DFS und OS im Stadium III<br><br>Explorativ:<br>- 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-Profilinguntersuchungen<br>- Identifizierung von Patienten für mögliche Therapiestudien über bestimmte genetische oder andere molekulare Tumoreigenschaften (fakultativ)<br><br>Ausblick:<br>Etablierung einer PEF-Strategie (Partizipative |

| | |
|---|---|
| | Entscheidungsfindung) zur Verbesserung der Risikokommunikation bei Patienten im Stadium II ohne RF |
| Geplante Patientenzahl | 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.<br>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.<br>Es werden zusätzlich 800 Patienten mit hochsitzendem Rektumkarzinom eingeschlossen. Rektumkarzinome machen etwa 30-40% der Karzinome aus, davon sind über ein Drittel hochsitzend. Wenn 4000 Patienten mit Kolonkarzinom prospektiv eingeschlossen werden, ist anzunehmen, dass |

| | |
|---|---|
| | parallel etwa 1600 Patienten mit Rektumkarzinom an den Zentren behandelt werden. Die Behandlungsempfehlung von Karzinomen 12-16 cm ab ano entspricht denen der Kolonkarzinome, diese machen zwischen 35-50% der Rektumkarzinom aus, so dass die Fallzahl von 800 Patienten etwa bei einem Einschluss von 4000 Patienten mit Kolonkarzinom rekrutiert werden kann. |
| Statistik | Alle im Register dokumentierten Daten zur Beschreibung des Patientenkollektivs in Bezug auf Krankheitscharakteristiken, Demographie sowie Therapie werden mittels statistischer Standardverfahren deskriptiv ausgewertet.<br>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.<br>Zur statistischen Analyse der Primärfragestellung wird ein log-rank Test auf dem 5% Signifikanzniveau durchgeführt. Zusätzlich werden multivariable Cox Proportional Hazards Modelle gerechnet.<br>Für die explorative Beurteilung anderer prognostischer Faktoren/molekularer Marker werden explorative Subgruppenanalysen durchgeführt. |

| | |
|---|---|
| Flow-Chart |  |
| Anzahl teilnehmender Zentren | Die Registerstudie soll vor allem, aber nicht ausschließlich innerhalb der Darmkrebszentren der DKG durchgeführt werden. 10 Stadium I/II/III Patienten pro Zentrum pro Jahr, 200 Zentren sollten rekrutiert werden. 3 Jahre Rekrutierungszeit. |
| Start des prospektiven Registers<br>Start Colopredict Plus 2.0 (Amendment) | September 2013<br><br>Juli 2018 |
| Diagnose und Einschlusskriterien | Patienten, die sich in den Behandlungskontext des teilnehmenden Zentrums begeben haben und die folgende Kriterien erfüllen:<br>Prospektiver Patienteneinschluss:<br>• männliche und weibliche Patienten mit der Diagnose eines Kolonkarzinoms im Stadium I, II oder III<br>• männliche und weibliche Patienten mit der Diagnose eines hochsitzenden Rektumkarzinoms im Stadium I, II und III<br>• Bereitschaft der mit dem Studienzentrum kooperierenden Pathologie, Gewebeblöcke gemäß |

| | |
|---|---|
| | der Protokollanforderungen für die wissenschaftlichen Analysen zur Verfügung zu stellen<br>• Alter ≥ 18 Jahre und fähig, die Anforderungen des Registers und die Aufklärung dazu zu verstehen, zu hinterfragen und zu bemessen<br>• gemäß ICH-GCP unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an dem Register<br>• unterschriebene Schweigepflichtsentbindung der behandelnden Ärzte für die Zwecke der Studienerhebungen<br>Retrospektiver Patienteneinschluss:<br>• Erstdiagnose gestellt ab dem 1.1.2006<br>• übrige Einschlusskriterien siehe Protokoll 5.1.1 |
| Ausschlusskriterien | Patienten, die<br>• die Einschlusskriterien nicht erfüllen<br>• ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen |
| Therapie | 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 ~~Kolonkarzinoms~~ kolorektalen Karzinoms festgelegt. |
| Zielparameter | Primär:<br>• 5-Jahres Rückfall-freies Überleben von MSI/KRAS WT Patienten versus MSS/KRAS MT Patienten im Stadium II ohne RF<br>Sekundär:<br>• 5-Jahres Rückfall-freies Überleben von MSI/KRAS WT Patienten versus MSS/KRAS MT Patienten im Stadium II mit RF<br>• OS, DFS im Stadium II<br>• RFS, DFS und OS im Stadium III<br>Explorativ: |

| | |
|---|---|
| | • Identifizierung einer Prognosesignatur für Patienten im Stadium II ohne RF<br>• Identifizierung von Patienten für mögliche Therapiestudien über bestimmte genetische oder andere molekulare Tumoreigenschaften (fakultativ)<br>Ausblick: Etablierung einer PEF- Strategie (Partizipative Entscheidungsfindung) |

# 1 WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND UND RATIONALE

## 1.1 Das Kolorektale Karzinom - Häufigkeiten und Prognose

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit 70 000 Neuerkrankungen und fast 30 000 Todesfällen pro Jahr die zweithäufigste Tumorerkrankung und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern und Frauen in Deutschland (Robert-Koch-Institut, www.rki.de, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, www.gbe-bund.de). Von diesen kolorektalen Karzinomen machen 30-40% die Rektumkarzinome aus. Die hoch sitzenden Rektumkarzinome, 12-16 cm ab ano, verhalten sich biologisch nahezu indentisch zu den Kolonkarzinomen und werden nach S3-Leitlinie von 2019 analog behandelt. Diese machen 35-50% der Rektumkarzinome aus. Die mittleren und tief sitzenden Rektumkarzinome grenzen sich in ihrer Biologie und Behandlung mit neoadjuvanter Radiochemotherapie deutlich ab.

Während ca. 25% der Patienten bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen aufweisen, werden ca. 50% der Patienten in den kurativen Stadien UICC II und III diagnostiziert (7. Auflage der TNM-Klassifikation 2010). Die Prognose der Patienten wird entscheidend von dieser Stadieneinteilung bestimmt.

Der exzellenten Prognose von Patienten im Stadium I steht ein heterogenes Überleben im Stadium II und III gegenüber. Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten im Stadium T3N0M0, aber auch T1/2N1M0, liegt deutlich über 80%, während das 5-Jahres-Überleben von Patienten mit einer T4-Kategorie auch ohne Befall regionärer Lymphknoten nur knapp über 70% beträgt (O´Connell, J Natl Cancer Inst, 2004). Patienten im Stadium III mit mehr als drei regionär befallenen Lymphknoten erreichen ein 5-Jahresüberleben von nur knapp über 40%.

## 1.2 Die adjuvante Therapie des ~~Kolonkarzinoms~~ kolorektalen Karzinoms - klinische und histopathologische Risikofaktoren

## 1.3 Die adjuvante Therapie des ~~Kolonkarzinoms~~ kolorektalen Karzinoms - molekulare Einzelmarker und Gensignaturen

Mismatch-Reparaturgenen, die dann zu einer Kumulation von Mutationen führt, zum Beispiel in den Genen KRAS, TGF-beta-Rezeptor Typ II oder Bak (Walther, Nature Reviews Cancer 2009). Ursache der Instabilität kann entweder eine seltene Keimbahnmutation in einem Mismatch-Reparaturgen sein (Lynch-Syndrom), oder der MSI-Status kann sporadisch durch Hypermethylierung im MLH-1 Gen (ca. 15% der Kolonkarzinome) auftreten. Die meisten ~~Kolonkarzinome~~ KRK sind dem CIN-Phänotyp zuzuordnen. Mikrosatelliteninstabile Tumoren und Karzinome mit CIMP-Phänotyp kommen seltener vor. CIMP-Tumoren sind wiederum mit Mikrosatelliten instabilen Tumoren assoziiert. Interessanterweise ist eine hochgradige Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) häufiger beim ~~Kolonkarzinom~~ KRK im Stadium II als beim Kolonkarzinom im Stadium III nachzuweisen (22% vs.12%), p<0,001. (Tejpar, ASCO 2009). Als prognostischer Marker ist eine MSI-H-Konstellation vor

allem beim ~~Kolonkarzinom~~ KRK im Stadium II bekannt. In manchen Studien beträgt die HR für MSI-H-Tumoren bis 0,3. Dieser prognostische Vorteil einer MSI scheint auch bei Stadium II Patienten mit Hochrisikokonstellation nachweisbar zu sein (Tejpar, Educational ASCO 2010).

Weitere Hinweise für den starken prognostischen Effekt einer MSI kommen von der QUASAR-Studie (Hutchins, J Clin Oncol 2011). Von insgesamt 1913 Patienten, die im Rahmen der QUASAR-Studie behandelt wurden und deren Tumorblöcke vorhanden waren, wurde die Bedeutung einer KRAS-Mutation sowie einer BRAF-Mutation und einer MSI für die Prognose der Patienten bestimmt. Die Autoren fanden eine hoch signifikante Erniedrigung der 10-Jahres-Rückfallrate in MSI-H Tumoren auf 10% (p< 0,001). Die Rückfallrate in KRAS-mutierten Karzinomen war hingegen etwas erhöht (p= 0,002). KRAS mutierte Tumoren, die Mikrosatelliten stabil waren, wiesen eine 10-Jahres-Rückfallsrate von 31% auf, bei Tumoren mit KRAS-Wildtyp, die Mikrosatelliten stabil, war sie lediglich 24%. Während der prognostische Wert einer MSI etabliert ist, bleibt der prädiktive Wert eines solchen MSI-Status unklar. Ältere Untersuchungen gingen von negativ prädiktivem Wert einer Instabilität aus. Patienten mit MSI Tumoren, die eine adjuvante Therapie mit 5-FU erhielten, hatten ein schlechteres Überleben als Patienten ohne Therapie (Ribic, N Engl J Med, 2003, Sargent, ASCO 2008). Die Auswertung der PETACC-3-Studie hingegen ergab, dass der prognostische Wert einer Mikrosatelliteninstabilität auch unter einer adjuvanten Therapie mit 5-FU bestehen bleibt (Tejpar, ASCO 2009, Abstract No 4001, p=0,0083). Aktuell fand auch eine gepoolte Analyse mit insgesamt 2141 Patienten, dass sporadische MSI-positive Tumoren auch nicht von einer adjuvanten Therapie mit 5-FU profitieren. (p= 0,182) (Sinicrope, J Nat Cancer Inst 2011). Trotz uneinheitlicher Datenlage steht bislang fest, dass Patienten im Stadium II mit einer MSI-H und ohne klinische Risikofaktoren eine solch gute Gesamtprognose aufweisen, dass sie nur sehr selten rezidivieren werden. Der absolute Benefit einer 5-FU-basierten adjuvanten Therapie bei diesen Patienten liegt wahrscheinlich um 2%. Somit könnten die Bestimmung der Mikrosatelliteninstabilität ein hilfreicher Marker sein für therapeutische Entscheidungen bei Patienten mit Niedrig-Risiko ~~Kolonkarzinom~~ kolorektalem Karzinom Stadium II.

Gezielte Kombinationen aus Prognosemarkern scheinen eine noch bessere Vorhersage zur Kolonkarzinom-spezifischen Mortalität und Gesamt-Mortalität zu haben als Einzelmarker (Ogino, GUT 2009). Zum Beispiel kann ein CIMP-Phänotyp die Prognose eines Kolonkarzinoms beeinflussen. Patienten mit einem CIMP high-Phänotyp aber MSS haben eine verbesserte Prognose gegenüber Patienten mit CIMP-low Phänotyp. Interessanterweise weisen Patienten mit BRAF mutierten Tumoren und CIMP–Phänotyp eine verschlechterte Prognose auf, der CIMP-Phänotyp scheint außerdem prädiktiv. Patienten mit solch einem Methylierungsprofil profitieren scheinbar nicht von einer adjuvanten Therapie (Jover, Gastroenterology 2011). In dem hier geplanten Register soll die Kombination aus MSI und einer KRAS Mutation als Prognosemarker prospektiv überprüft werden.

### 1.3.2 Gensignaturen

Zusätzlich zu der Überprüfung der prognostischen Wertigkeit von Einzelmarkern hat man versucht, durch Profilingansätze Gen-Signaturen zu entwickeln, die die Prognose des Patienten besser vorhersagen können. Außerdem sollten Signaturen identifiziert werden, die einen prädiktiven Wert für eine adjuvante Therapie haben könnten. Am weitesten entwickelt waren bislang zwei Gensignaturen: zum einen die Signatur Oncotype DX, die aus Paraffinmaterial identifiziert und validiert werden konnte, sowie die Signatur Coloprint, die aus Frischmaterial generiert wurde.

Der Oncotype DX Multigene array wurde von der NSABP-Gruppe zusammengestellt, Proben aus den letzen adjuvanten Therapiestudien dienten als Ausgangsmaterial. Aus diesen Studien wurde eine Signatur aus zwölf Genen identifiziert, die prognostisch sein soll. Eine prädiktive Signatur konnte nicht gefunden werden.

Diese Gensignatur wurde anschließend in Proben der Quasar-Studie validiert. Patienten mit einem niedrigen Recurrence-Score im Oncotype DX Assay wiesen eine signifikant bessere Prognose auf als Patienten mit einem hohen Prognose-Score (p= 0,004). Die Signatur scheint vor allem bei denjenigen Patienten sinnvoll anwendbar zu sein, die keinen dominanten Prognosemarker wie T4-Kategorie oder MSI aufweisen. Somit könnte der Oncotype DX vor allem bei Patienten mit intermediärer Prognose eine prognostische und daher klinisch hilfreiche Aussage liefern (Kerr, ASCO 2009, #4000; O‘Connell, J Clin Oncol 2010). Weitere signifikante Prognoseparameter waren die bekannten: MSI-Status, eine T-Kategorie und grenzwertig signifikant die Tumordifferenzierung sowie die Anzahl der untersuchten Lymphknoten (< 12). Auch mit dem Gesamtüberleben war der Recurrence-Score assoziiert. Betrachtete man die Patienten, die eine adjuvante Therapie erhalten haben, so war der Recurrence Score nicht prädiktiv (O´Connell, J Clin Oncol 2010).

Die zweite Gensignatur, die bislang in einem unabhängigen Kollektiv validiert ist, ist die Signatur Coloprint. Es ist eine Signatur bestehend aus 18 Genen, die zwischen Patienten im Stadium II mit guter und solchen mit schlechter Prognose differenzieren kann. So wiesen Patienten im Stadium II eine signifikant unterschiedliche Prognose auf, je nach Signatur-Score (p= 0,002) (Salazar, J Clin Oncol 2011). In einem anderen Kollektiv betrug das 5-Jahres-krankheitsfreie Überleben in der Coloprint-Niedrigrisiko-Gruppe 94,9%, in der Hochrisikogruppe 80,5% (Rosenberg, ASCO GI 2011). Dieser Prognosescore war in diesem Kollektiv stärker mit einem schlechteren krankheitsfreien Überleben assoziiert als die bekannten klinischen ASCO-Risikofaktoren (0,013 vs. 0,183). Derzeit wird der Wert der 18-Gen Coloprint-Signatur in einer multizentrischen prospektiven Studie validiert (PARSC-Studie).

In den letzten wenigen Jahren wurden eine Reihe von weiteren Gensignaturen identifiziert, u.a. solche, die im Rahmen eines großen, übergeordneten Konsortiums abgestimmt werden konnten und kürzlich als sog. Consensus Molecular Subtypes publiziert wurden (Guinney et al., Nat Med 2015). Diese wurden anhand von Primärtumoren, meist in frühen Stadien erstellt und haben vor allem einen prognostischen, bislang keinen prädiktiven Stellenwert.

Bisher ist noch keine der Gensignaturen in die Behandlung der Patienten mit ~~Kolonkarzinom~~ KRK im Stadium II integriert. Auch spiegelt bislang keine Signatur die demographischen und klinischen Eigenschaften, also die Versorgungsrealität von Patienten wieder, die in Darmkrebszentren der Deutschen Krebsgesellschaft behandelt werden, d.h. sie sind sämtlich unter Studienbedingungen entwickelt worden.

## 1.4 Rationale der Studie

Primäre Rationale:

Im Rahmen des molekularen Colopredict Plus 2.0-Registers sollen retrospektiv und prospektiv Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium I, II und III erfasst werden. Zudem sollen hoch sitzende Rektumkarzinome im Stadium I-III eingeschlossen werden, da diese laut aktueller S3 Leitlinie analog der Kolonkarzinome behalndelt werden. Die ColoPredict Plus 2.0 Studie ist als Screeningplattform für klinische Studien von großem Interesse beim Aufbau von Rekrutierungs- und Versorgungsstrukturen in der klinisch onkologischen Forschung. Diese interventionellen Studien schließen in der Regel auch Patienten mit hoch sitzendem Rektumkarzinom ein, so dass diese auch hier berücksichtigt werden sollten.
Primäres Studienziel ist die Bestimmung der Rolle einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und einer KRAS-Mutation bei der Prognose von ~~Kolonkarzinomen~~ KRK 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 erfasst werden. Zielparameter ist das Rückfall-freie Überleben nach 5 Jahren.

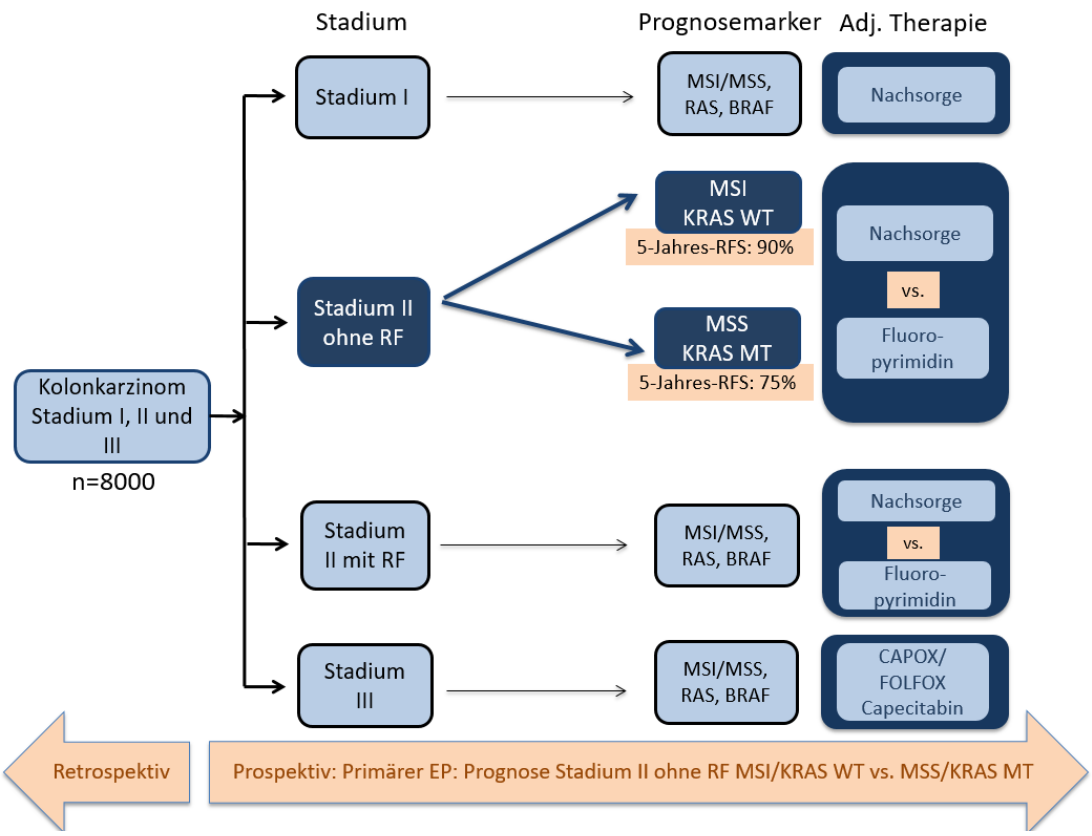
Sekundäre Rationale:

- Rolle von MSI und KRAS auf die Prognose von Patienten mit ~~Kolonkarzinomen~~ KRK im Stadium II mit Risikofaktoren

- Prognose von Patienten im Stadium III A, B und C unter Standardchemotherapie

Explorativ:

- Identifizierung einer molekularen Prognose-Signatur für Patienten im Stadium II, die die aktuelle Behandlungs- und Versorgungsrealität an deutschen




Darmkrebszentren widerspiegelt mit Hilfe von Transkriptom-, miRNA- und Methylierungs-Profiling

- Identifizierung von Patienten für mögliche Therapiestudien über bestimmte genetische oder andere molekulare Tumoreigenschaften (fakultativ)

# 3 STUDIENDESIGN

## 3.1 Studiendesign

Es handelt sich um ein nicht-interventionelles, multizentrisches molekulares Register für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium I, II oder III sowie hoch sitzenden Rektumkarzinomen im Stadium I, II und III. Die Patienten werden retrospektiv und prospektiv anhand ihrer klinischen und histopathologischen Diagnose eines Kolonkarzinoms im Stadium I, II oder III bzw. prospektiv bei hoch sitzendem Rektumkarzinom im Stadium I, II und III durch den behandelnden Arzt eingeschlossen.

# 4 PATIENTENSELEKTION

## 4.1 Einschlusskriterien

Patienten, die sich in den Behandlungskontext des teilnehmenden (Darmkrebs) Zentrums begeben haben und die folgenden Kriterien erfüllen:

• männliche oder weibliche Patienten mit der Diagnose eines Kolonkarzinoms im Stadium I bis III oder eines hochsitzenden Rektumkarzinoms Stadium I bis III.

• Bereitschaft der zugehörigen Pathologie, Gewebeblöcke gemäß der Protokollanforderungen für die wissenschaftlichen Analysen zur Verfügung zu stellen

• Alter ≥ 18 Jahre und fähig, die Anforderungen der Studie und die Aufklärung dazu zu verstehen, zu hinterfragen und zu bemessen

• gemäß ICH-GCP unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie

• unterschriebene Schweigepflichtsentbindung der behandelnden Ärzte für die Zwecke der Studienerhebungen

• für retrospektiven Patienteneinschluss siehe Protokoll Punkt 5.1.1

## 4.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die

- die Einschlusskriterien nicht erfüllen
- ihr Einverständnis zur Studienteilnahme zurückziehen

## 5.2 Prospektive Patientenkohorte

### 5.2.1 Patientenrekrutierung

Der verantwortliche Prüfarzt überprüft bei jedem im Zentrum neu diagnostizierten Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien für das Register, um zu klären, ob er/sie sich für einen Einschluss in das Register qualifiziert. Der Patient wird dann über die Inhalte und Zwecke des Registers aufgeklärt, er bekommt Gelegenheit, Fragen zu stellen und wird anschließend um sein schriftliches Einverständnis gebeten, in das Register eingeschlossen zu werden. Im Rahmen der Colopredict Plus 2.0 sollte die Rekrutierung vorzugsweise im Zeitraum von 7 Tagen präoperativ bis 14 Tagen postoperativ nach ~~Kolonk~~Karzinomresektion stattfinden.

## 8.2 Biostatistische Aspekte

### 8.2.1 Generelles Design

Das molekulare Register ist eine rein deskriptive Kohortenstudie, die nicht in die therapeutischen und klinischen Entscheidungswege eingreift.

### 8.2.2 Kalkulation der Proben- und Patientenzahlen

Ziel dieser Registerstudie ist die Beschreibung der Versorgungssituation der Patienten mit Kolonkarzinomen im Stadium I, II oder III sowie hoch sitzenden Rektumkarzinomen im Stadium I, II und III an deutschen Darmkrebszentren und Identifikation weiterer molekularer Prognose-Signaturen. Das primäre Ziel besteht in der Bestimmung der Rolle einer Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und einer KRAS-Mutation bei der Prognose von Kolonkarzinomen im Stadium II ohne klinische Risikofaktoren. Dazu sollen MSI/KRAS WT Patienten mit MSS/KRAS MT Patienten verglichen werden.

Hutchins et al. (2011) berichtet 5-Jahres rezidivfreie Überlebenszeiten von 90% mit MSI/KRAS WT im Vergleich zu 75% mit MSS/KRAS MT bei Patienten im Stadium II ohne Risikofaktoren.

Zur Planung des Umfangs des Registers wird dieser Unterschied 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.

Zur Sicherstellung dieser gruppenspezifischen Fallzahlen muss berücksichtigt werden, dass gemäß Hutchins et al. 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 noch detailliertere Subgruppenanalysen zu den molekularen Markern durchführen zu können sowie die Versorgungssituation an Deutschen Darmkrebszentren noch besser abzubilden, wird die Studie auf 8000 Patienten erweitert.

Unter anderem durch die Ausweitung der Studie auf nun 200 Zentren ist diese von besonderem Interesse als Screening Plattform für klinische Studien. Da hoch

sitzende Rektumkarzinome biologisch nahezu identisches Verhalten wie Kolonkarzinome zeigen, werden diese bereits seit Jahren analog der S3 Leitlinie ebenso behandelt. Da diese Tumore einen erheblichen Teil der KRK ausmachen und die meisten interventionellen Studien diese bei der Untersuchung von Kolonkarzinomen ebenfalls einschließen, wollen wir hoch sitzende Rektumkarzionome als Screeningplattform für solche klinische Studien ebenfalls erfassen. Geplant ist die Rekrutierung von 800 proskeptiven Patienten.

Rektumkarzinome bilden etwa 30-40% aller KRK. Hiervon sind 35-50% hoch sitzende Rektumkarziome, so dass bei der Erfassung von 4000 KRK Patienten 800 Patienten vorliegen sollten.

Prof. Dr. med. A. Tannapfel
Studienleitung

Prof. Dr. med. A. Reinacher-Schick
Studienkoordination