

# Multizentrische Prospektive Evaluation der Resektatqualität von rechtsseitigen Kolonkarzinomen

## Synopse und Organisatorischer Leitfaden

Leiter der klinischen Prüfung: Prof. Dr. med. Stefan Benz

### Synopse:

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Titel der Studie           | Multizentrische Prospektive Beobachtungsstudie zur Evaluation der Resektatqualität von rechtsseitigen Kolonkarzinomen:<br>Überprüfung des Konzepts der complete mesocolic excision   |
| Kurzbezeichnung der Studie | Resektatstudie   |
| Indikation                 | Rechtsseitiges Colonkarzinom Stadien I-III   |
| Primäres Ziel der Studie   | Klärung der Arbeitshypothese 1:<br>Eine complete mesocolic excision (CME) verbessert die Prognose nach R0-Resektion eines Kolonkarzinoms.  |
| Sekundäre Ziele der Studie | Klärung der Arbeitshypothese 2-4<br>Arbeitshypothese 2:<br>Läsionen in der Serosaoberfläche oder der retroperitonealen Grenzlamelle des Mesocolon im Resektat eines Kolonkarzinoms führen zu einer Verminderung des Krankheitsfreien Überlebens (Präparationsebene „mesocolisch“ vs. „Intramesocolisch“ oder „muskularis“)<br><br>Arbeitshypothese 3:<br>Die Fläche des resezierten Mesokolons korreliert mit der Prognose (<150 cm <sup>2</sup> vs. > 150 cm <sup>2</sup> )<br><br>Arbeitshypothese 4:<br>Die spezifische Lymphknotendichte und die |

|                     |  |
|---------------------|--|
|                     | Lymphknotenmasse sind unabhängige Prognoseparameter nach Resektion eines Kolonkarzinoms.   |
| Studiendesign       | Multizentrische nichtrandomisierte kontrollierte prospektive Beobachtung   |
| Einschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präoperativ histologisch gesichertes Kolonkarzinom</li> <li>• Präoperative UICC Stadien I-III</li> <li>• Tumorlokalisierung im Coecum und Colon ascendens bis zu rechten Flexur</li> <li>• Elektive Operation in kurativer Intention</li> <li>• Pathologische UICC Stadien I-III</li> <li>• Alter &gt; 18 Jahre</li> <li>• durchgeführte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung</li> </ul>   |
| Ausschlusskriterien | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kolorektale Tumoren aboral der re Kolonflexur</li> <li>• Mehrfachkarzinome</li> <li>• Polyposis coli (FAP, Peutz-Jeghers S., Cronkhite-Canada S, Gardner S)</li> <li>• HNPCC</li> <li>• Maligne Zweiterkrankung bzw. Zweitkarzinom außer Basaliome</li> <li>• Entzündliche Darmerkrankung (C. ulcerosa, M. Crohn, C. indeterminata, Collagen Kolitis)</li> <li>• Notfalloperation</li> <li>• Voroperation im betroffenen Kolonabschnitt (ohne Appedektomie)</li> <li>• Unfähigkeit zum Einverständnis</li> <li>• Klinisches oder pathologisches UICC Stadium IV</li> <li>• Zustand nach Chemo- oder , Radiotherapie</li> <li>• Respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz mit O2-Dauertherapie</li> <li>• Klinisch manifeste Herzinsuffizienz (NYHA-StadiumIV)</li> <li>• Terminale Niereninsuffizienz</li> <li>• Leberinsuffizienz (Gesamtbilirubin &gt; 1,5)</li> <li>• Neurologische/psychiatrische Erkrankung</li> <li>• Schwangerschaft und Stillzeit</li> </ul> |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
|                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• präoperativ bestehende Kontraindikationen gegen adjuvante Chemotherapie nach S3 –Leitlinien</li> <li>• HIV-Infektion</li> <li>• aktive Hepatitis B/C</li> <li>• Präoperativ bestehende bakterielle Infektionen</li> <li>• fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe der persönlichen Krankheitsdaten im Rahmen des Protokolls</li> </ul> |
| Patientenzahl               | 662<br>Der Effekt einer CME wird mit 10% bzgl des primären Endpunktes angenommen: 60% vs. 70% 5 Jahre DFS. Die Verteilung CME zu nicht-CME: 1:1. $\alpha$ -Fehler: 0,05, Power: 80%. Ohne Dropouts ergeben sich 576 Patienten, mit 15% Dropouts ergeben sich 662 Patienten.  |
| Therapie                    | Rechtshemikolektomie <b>nach Belieben des Operateurs</b>   |
| Primärer Endpunkt           | Disease free survival (DFS) nach 5 Jahren  |
| Sekundäre Endpunkte         | Overall survival (OS), tumorspezifisches Survival (TSS) und Lokalrezidivrate (LRR) nach 5 Jahren   |
| Biometrie                   | Primäre Analyse: zweiseitiger Logrank-Test für das krankheitsfreie Überleben. Als Sensitivitätsanalyse wird in einem Cox Proportional Hazard Modell die primäre Analyse stratifiziert für die Faktoren Tumordifferenzierung G1/2 vs G3 und das Tumorstadium (UICC I-III)   |
| Zeitplan (patientenbezogen) | Operation, Nachverfolgung für 5 Jahre<br>Eine evtl. adjuvante Chemotherapie wird innerhalb dieses Zeitrahmens durchgeführt   |
| Zeitplan (studienbezogen)   | Beginn der Rekrutierung 01.01.2012<br>Ende der Rekrutierung 01.01.2015<br>Ende der Nachverfolgung und Abschluss 01.01.2020   |
| Prüfzentren                 | Bisher liegen Interessensbekundungen von 8 Zentren vor   |

# Organisatorischer Leitfaden

## Beginn der Studie:

Bei definitivem Interesse an einer Teilnahme, formlose Anmeldung bei dem Leiter klinischen Prüfung:

Prof. Dr. med. Stefan Benz  
Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie  
Kliniken Nagold  
Im Klinikverbund Südwest  
Röntgenstr. 20  
72202 Nagold  
Tel. 07452 9679301, Fax. 07452 9679304  
E-mail: s.benz@klinikverbund-suedwest.de

Die Rekrutierung kann zum 01.01.2012 beginnen.

Für die Zertifizierung (Onkoziert) zählen alle eingebrachten Patienten in vollem Umfang.

## Ethikvotum:

Das Ethikvotum muss von jeder teilnehmenden Klinik eingeholt werden. Da es sich weder um eine Studie nach dem Arzneimittelgesetz noch nach dem Medizinproduktegesetz handelt und ein Primärvotum für ein multizentrischen Design vorliegt, ist dies in der Regel problemlos möglich (sog. freier Antrag).

Ansprechpartner sind die zuständigen Landesärztekammern. Das Vorgehen ist auf den entsprechenden Websites beschrieben. Ggf. sollte zunächst die beiliegende Stellungnahme der LÄK-BW Ihrer zuständigen Landesärztekammer mit der Bitte zugeschickt werden, Ihnen das geeignete Antragsverfahren zu nennen.

Die beiliegende Einverständniserklärung und die Patienteninformation sollten ohne Änderung des Textes mit dem Briefkopf Ihres Zentrums versehen werden.

## Operation

Wichtig: die Operation sollte in der in **Ihrer Klinik üblichen Art und Weise** durchgeführt werden. Für die Auswertbarkeit ist es entscheidend, dass verschiedenen Techniken und Resektionsausmaße zu Anwendung kommen.

## Dokumentation:

Die Datenerfassung für die Studie erfolgt komplett mittels eines elektronischen Erfassungssystems, das durch das AN-Institut, Magdeburg betrieben wird. Dazu

Version 1.1,  
29.10.2011

muss sich jede Klinik der für das „Kolonprojekt“ am AN-Institut anmelden. Kliniken, die bereits über das AN-Institut dokumentieren, müssen sich lediglich Ihre Zugangsdaten für die Studie besorgen. Die Dokumentation inklusive Follow-up kostet einmalig 25 € pro Patient.

**Alle Patienten müssen neben der Einverständniserklärung für die Studie zusätzlich die Einverständniserklärung für das AN-Institut unterschreiben.**

*Kontakt AN-Institut Magdeburg:*

Sabine Rhode  
An-Institut f. Qualitätssicherung in der operativen Medizin  
Otto-v-Guericke Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Tel.: +49 391 67 14068  
Fax: +49 391 67 17960  
mail: sabine.rhode@med.ovgu.de

### **CRF -Hardcopy**

Der beiliegende CRF dient nur der Darstellung der zu erfassenden Daten und wurde für die Pilotstudie benutzt. Er kann aber ggf. intern für die Dokumentation der OP-Daten dienen.

### **Pathologiedokumentation**

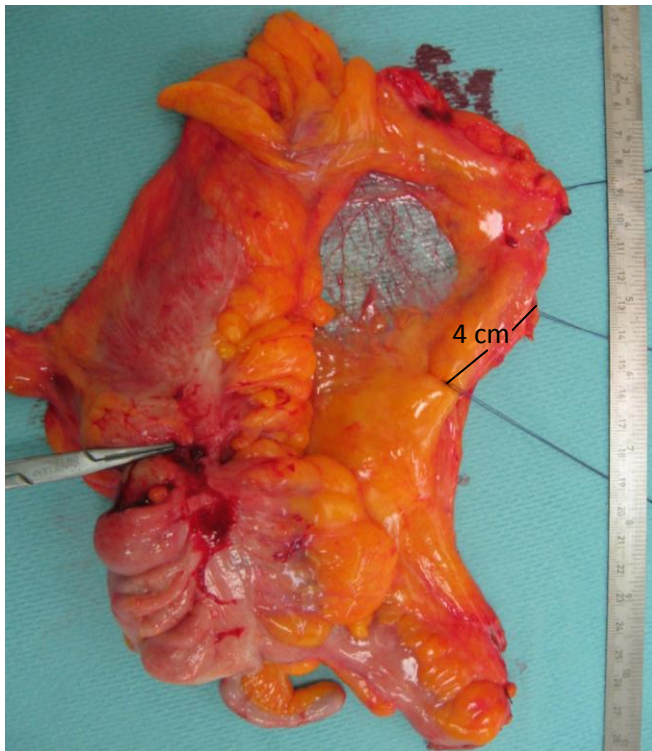
Die Ergebnisse der pathologischen Untersuchung werden direkt vom Institut für Pathologie in Bochum in das Dokumentationssystem eingeplegt und können nach Erhalt der Zugangsdaten eingesehen aber nicht modifiziert werden. Für klinische Belange erhalten die teilnehmenden Zentren einen S3-leitlinienkonformen schriftlichen Befund.

### **Fotodokumentation**

Fadenmarkierung der Stümpfe der A. ileocolica , colica media (bzw re Ast)  
Fadenmarkierung eines 4 cm langen Ileocolicasegments, gemessen vom Stumpf aus am frischen Präparat. Präparate werden in der Regel nicht aufgeschnitten.

Das Präparat wird maximal ausgebreitet und der ventrale Aspekt direkt vom Oben /d.h. senkrecht digital fotografiert. Dabei liegt dem Präparat ein Lineal bei, der Tumor ist mit einer Klemmenspitze markiert.

Das Bild wird per e-mail unter Angabe der Patienteninitialen und des Prüfzentrums an Frau Prof Tannapfel gesandt. Die Vollnamen der Patienten dürfen nicht per e-mail versandt werden. Es wird empfohlen die Bilder auch lokal zu archivieren



Das Präparat wird danach in einem **wasserdichten Gefäß** in Formalin eingelegt und dem Institut für Pathologie der Universität Bochum per Kurierdienst zugesandt.

Dem Präparat liegt der lokale Anforderungsschein für die pathohistologische Aufarbeitung bei.

*Kontakt Kurierdienst:*

Blum GmbH  
Unter dem Wasen 6  
72184 Eutingen-Weitingen  
Telefon: 0 74 57 - 94 43-0  
Telefax: 0 74 57 - 94 43-22

Mail: [f.spoelstra@elb-express.de](mailto:f.spoelstra@elb-express.de)

*Kontakt Pathologie:*

Frau Prof. Dr. med. A. Tannapfel  
Bürkle de la Camp-Platz 1 44789 Bochum  
Telefon +49(0)234-302-4800  
Telefax +49(0)234-302-4809

Version 1.1,  
29.10.2011

patho-bhl@rub.de

**Kosten:**

Die Studie verfügt derzeit über keine Unterstützung durch einen Sponsor. Es wurde daher versucht die Dokumentation und die Aufarbeitung der Präparate so günstig wie möglich und unter Nutzung von Routinestrukturen zu etablieren. Die Aufarbeitung der Präparate wird nach GOÄ abgerechnet werden, für die Dokumentation und das Follow-up wird das AN-Institut einmalig 25 € pro Patient berechnen. Der Präparateversand kostet ca. 17€.