

Sekretariat

Tel. 0711 - 3103 2401

Fax 0711 - 3103 2405

e-mail: m.leschke@klinikum-esslingen.de

www.klinikum-esslingen.de



Thoraxzentrum Esslingen Stuttgart

Zertifiziertes  
Lungenkrebszentrum



Datum: 13.03.2018

## **Prospektive Evaluation des Nachweises von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) zur Vorhersage von Rezidiven nach definitiver Therapie von Lungenkrebs im lokalisierten Stadium (PREDICT)**

## **Prospective evaluation of detection of circulating tumor DNA (ctDNA) to predict recurrence after definitive therapy of localized stage lung cancer (PREDICT)**

Leiter: Dr. med. Martin Faehling

Stellvertreterin: Birgit Schwenk

Kooperation: Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger, Dr. Anna-Lena Volckmar, Institut für Pathologie, Universitätsklinik Heidelberg

### **1. Projekttitle: Prospektive Evaluation des Nachweises von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) zur Vorhersage von Rezidiven nach definitiver Therapie von Lungenkrebs im lokalisierten Stadium (PREDICT)**

Versionsnummer 1 vom 27.12.2018

### **2. Zusammenfassung des Projekts (Abstract oder tabellarische Synopse)**

Patienten mit kurativ behandeltem Lungenkrebs erleiden je nach Stadium und Therapie in ca. 30 – 80% der Fälle ein Rezidiv, welches i. d. R. nicht mehr kurativ behandelt werden kann. Daher erhalten die Patienten eine adjuvante Therapie, i. d. R. als Chemotherapie oder auch als immunonkologische Therapie. Da mit aktueller Diagnostik das Rezidivrisiko im Einzelfall nicht genau vorhersehbar ist, erhalten alle Patienten die adjuvante Therapie, auch wenn sie bereits durch die kurative Therapie geheilt sind und ohnehin kein Rezidiv erleiden würden. Könnte

#### **Oberärzte**

Dr. A. Schneider - Ltd. OA

Dr. A. Staudenrauß

Dr. M. Faehling

Dr. S. Fallscheer

Dr. H. Marschang

Dr. T. zur Nieden

Dr. A. Wädlich

Dr. V. Wienhausen-Wilke  
A. Wöhrle

#### **Thoraxzentrum**

**Esslingen-Stuttgart (TESS)**

#### **Pneumologie**

Ltd. Arzt Dr. M. Faehling

0711 - 3103 2402

#### **Invasive Kardiologie**

Zertifiziert nach ISO 9001

Ltd. Arzt Dr. A. Schneider

#### **Herzkatheterlabor I**

0711 - 3103 2437

Fax 0711 - 3103 2440

#### **Herzkatheterlabor II**

0711 - 3103 2434

Fax 0711 - 3103 2441

#### **Interventionelle Elektrophysiologie**

Ltd. Arzt Dr. H. Marschang

0711 - 3103 2401

#### **Schrittmacher- und**

#### **ICD - Ambulanz**

0711 - 3103 2404 o. 86522

#### **Intensivstation M 12**

OA A. Wöhrle

711 - 3103 2512

Fax 0711 - 3103 2500

#### **Intermediate Care**

Ltd. Arzt Dr. A. Schneider

#### **Station M 14I**

0711 - 3103 86655 o. 82538

#### **DGK-zertifizierte Chest-Pain-Unit**

0711 - 3103 82538

#### **Stationen**

**M 09:** 0711 - 3103 2509

**M 06:** 0711 - 3103 2506

man die Patienten, die kein Rezidiv erleiden werden, vor Beginn der adjuvanten Therapie mit einem Test identifizieren, bräuchten diese Patienten keine adjuvante Therapie. Damit wäre eine Senkung von Morbidität, Mortalität und Kosten verbunden. Einen solchen Test könnte die prä- und posttherapeutische Messung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) im peripheren Blut darstellen.

Die geplante RPEDICT-Studie soll prospektiv nicht-interventionell prüfen, ob die Messung der ctDNA in der klinischen Routine möglich ist und ob sich damit das Rezidivrisiko und das Gesamtüberleben vorhersagen lassen.

Perspektive/potentieller Impact: Sollte die Studie positiv ausfallen, wäre in einer prospektiven interventionellen Folgestudie zu prüfen, ob bei Patienten, die nach Vorhersage der ctDNA kein Rezidiv erleiden werden, auf die adjuvante Therapie verzichtet werden kann.

### 3. Verantwortlichkeiten

- Studienleiter:

- Dr. med. Martin Faehling  
Leitender Arzt Pneumologie  
Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
Klinikum Esslingen  
Hirschlandstr. 97  
73730 Esslingen  
Mail: m.faehling@klinikum-esslingen.de

- beteiligte Wissenschaftler/innen:

- Birgit Schwenk  
Assistenzärztin  
Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen
- Dr. med. Sebastian Kramberg  
Assistenzarzt  
Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen
- Dr. med. S. Fallscheer  
Oberärztin  
Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen
- Marcel Kopp  
Assistenzarzt  
Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen
- Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger  
Leiter Molekulare Pathologie  
Institut für Pathologie, Universitätsklinik Heidelberg
- Dr. rer. nat. Anna-Lena Volckmar  
Institut für Pathologie, Universitätsklinik Heidelberg

- beteiligte Einrichtungen:

- Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Klinikum Esslingen
- Institut für Pathologie, Universitätsklinik Heidelberg

- Finanzierung: Für die Datenerhebungen sind keine erheblichen Kosten zu erwarten und daher auch keine externen Finanzierungen vorgesehen. Eventuell entstehende Kosten für Datenakquise und Probenversand werden aus Drittmitteln der Klinik für Kardiologie und Pneumologie des Klinikums

Esslingen übernommen. Die Kosten der ctDNA-Analyse werden vom Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Heidelberg, getragen.

- Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) registriert (DRKS00016416).

#### 4. Wissenschaftlicher Hintergrund

Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) oder kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC) im Stadium UICC II – IIIC erhalten bei entsprechendem Allgemeinzustand eine kurative Therapie (OP oder definitive Radiochemotherapie). Als individueller Heilversuch können auch Patienten mit einzelnen Metastasen („Oligometastasierung“, Stadium IV „oligo“) kurativ behandelt werden. Trotz kurativer Therapie erleiden ca. 30 – 80 % der Patienten ein Rezidiv, i. d. R. ohne erneute kurative Option. Daher wird nach kurativer Therapie eine adjuvante Chemotherapie oder immunonkologische Therapie empfohlen (NSCLC) oder in Studien untersucht (SCLC). Diese Therapien senken nach heutigem wissenschaftlichen Stand das Rezidivrisiko um 5 – 20% (Postmus et al., 2017).

Beim NSCLC im Stadium II – IIIA nach operativer Resektion besteht die adjuvante Therapie aktuell in einer adjuvanten Chemotherapie (i. d. R. 4 Zyklen über 12 Wochen). Laufende internationale randomisierte Studien, an denen auch das Klinikum Esslingen teilnimmt (z. B. PEARLS) deuten auf eine mögliche zusätzliche konsolidierende immunonkologische Therapie hin (z. B. PD-1 oder PD-L1-Inhibitoren alle 2 – 4 Wochen über 12 Monate). Beim NSCLC Stadium IIIA-B kommt i. R. des multimodalen Therapiekonzepts eine adjuvante Strahlentherapie hinzu.

Beim inoperablem NSCLC Stadium IIIA-C nach definitiver Radiochemotherapie ist im Herbst 2018 eine einjährige konsolidierende immunonkologische Therapie aufgrund von Daten der PACIFIC-Studie, an der unser Studienzentrum teilgenommen hat, zugelassen worden und neuer Therapiestandard.

Beim SCLC Stadium II-III („limited disease“) wird eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt. Die Rolle einer konsolidierenden Immuntherapie (über 1 - 2 Jahre) wird aktuell in Studien (z. B. STIMULI, an der unser Studienzentrum teilnimmt) evaluiert.

Die adjuvanten Therapien belasten den Patienten zunächst durch die deutlich verlängerte Therapiedauer mit regelmäßigen Infusionen über 3 Monate bis mehr als ein Jahr. Die adjuvante Chemotherapie ist mit relevanter akuter und z. T. bleibender Morbidität (z. B. Übelkeit, verzögerte Erholung von der vorangegangenen OP, z. T. dauerhafte Gefühlsstörungen in Füßen und Händen (Polyneuropathie)) und einer Mortalität (in Studien 1 – 3 %) verbunden. Eine immunonkologische Therapie ist mit dem Auftreten immunbezogener Nebenwirkungen (irAE), die Autoimmunerkrankungen ähneln, assoziiert. Diese können persistieren und im Einzelfall (z. B. Hepatitis, Pneumonitis) auch tödlich verlaufen (1 – 3 %).

Neben der Patientenbelastung und Toxizität entstehen bei den adjuvanten Therapien erhebliche und durch die aktuelle Hinzunahme immunonkologischer Konzepte rasant steigende Kosten. Diese betragen allein die Medikamente für eine einjährige immunonkologische Therapie deutlich mehr als 100.000 EUR.

Unter der Annahme eines 50% Rezidivrisikos nach kurativer Therapie werden von 10 Patienten durchschnittlich 5 mit adjuvanter Therapie behandelt, obwohl sie ohnehin schon geheilt sind (also auch ohne adjuvante Therapie kein Rezidiv erleiden würden). Da jedoch nicht bekannt ist, wer ein Rezidiv erleiden wird, erhalten nach heutigen Therapiestandards alle Patienten die adjuvante Therapie. Könnte man die Patienten, die keinen Rückfall erleiden werden, vor Beginn der adjuvanten Therapie mit einem Test identifizieren, bräuchten diese Patienten keine adjuvante Therapie. Damit wäre eine Senkung von Morbidität, Mortalität und Kosten verbunden.

Einen solchen Test könnte die Messung der freien DNA (cfDNA) oder der Tumor-DNA (ctDNA) im Blut darstellen (Volckmar et al. 2018, Wan et al. 20017). In einer retrospektiven Studie mit 40 NSCLC und SCLC-Patienten im Stadium I - III mit kurativem Therapieziel ließ sich durch Messung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) das Auftreten von Rezidiven vorhersagen bzw. ausschließen (Chaudhuri et al., 2017). Dazu wurde die ctDNA prätherapeutisch (z. B. vor Resektion eines Lungenkarzinoms) und posttherapeutisch gemessen. Kein Patient mit posttherapeutisch nicht mehr messbarer ctDNA erlitt während der Nachbeobachtungszeit von > 2 Jahren ein Rezidiv, während > 90% der Patienten bei denen die ctDNA post-therapeutisch nachweisbar blieb, innerhalb von im Median 5 Monaten bildgebend ein Rezidiv erlitten.

## 5. Projektziele

- Primäre Ziele:
  - Vorhersage des Rezidivrisikos bzw. der Rezidivfreiheit mit prä- und posttherapeutischer ctDNA-Messung mittels hochsensitiver „Oncomine-NGS“-Technik. Dazu wird zunächst die Menge der zirkulierenden freien DNA (cfDNA) quantitativ bestimmt und darin charakteristische Gene für Lungenkrebs (TP53, KRAS etc., aber auch onkogene Treiber wie EGFR) bestimmt.
  - Prospektive Prüfung der Hypothesen:
    - Patienten mit postoperativ weiter nachweisbarer ctDNA erleiden zu  $\geq 90\%$  innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv.
    - Patienten mit prätherapeutisch nachweisbarer und posttherapeutisch nicht mehr nachweisbarer DNA erleiden zu  $\leq 10\%$  ein Rezidiv.
- Sekundäre Ziele:
  - Durchführbarkeit und Quantifizierbarkeit der ctDNA-Analyse in der Klinischen Routine.
  - Bestimmung des Anteils der Patienten, bei denen sich prä-therapeutisch keine ctDNA bestimmen lässt.
  - Bester Zeitpunkt der post-therapeutischen ctDNA-Bestimmung.
  - Beantwortung der Frage, ob man für die Analyse des Rezidivrisikos prä- und post-therapeutische ctDNA-Messungen benötigt, oder ob die posttherapeutische Messung alleine für die Rezidivprognose ausreichend ist.
  - Beantwortung der Frage, ob anstelle der ctDNA die einfacher bestimmbare cfDNA zur Vorhersage des Rezidivrisikos verwendet werden kann.

## 6. Zielgrößen

- Primäre Zielgröße: Anteil rezidivfreies Überleben nach 1, 2, 3, 5 Jahren. Je nach Studienverlauf können weitere Analysezeitpunkte geplant werden.
- Sekundäre Zielgrößen: Gesamtüberleben
- Die Studienpopulation wird für die Analyse nach ctDNA-Ergebnissen in drei Arme eingeteilt:
  1. ctDNA prätherapeutisch nachweisbar und posttherapeutisch nicht nachweisbar
  2. ctDNA prätherapeutisch nachweisbar und posttherapeutisch weiterhin nachweisbar
  3. ctDNA prätherapeutisch nicht nachweisbarEine analoge Analyse erfolgt nach cfDNA-Ergebnissen.
- Die Analyse wird nach Histologie (NSCLC „non squamous“, NSCLC „squamous“, SCLC), nach erfolgter Therapie (OP oder RCT oder RT) und nach Tumorstadium stratifiziert.

## 7. Studienpopulation

- Einschlusskriterien: Patienten mit NSCLC oder SCLC im klinischen Stadium I-III oder IVa („oligo“) vor geplanter kurativer Therapie.
- Ausschlusskriterium: keine.
- Voraussichtliche Anzahl der Studienteilnehmer: Drei Subgruppen.
  1. NSCLC im klinischen Stadium IB – IIIB mit geplanter onkologischer Resektion, n=100
  2. inoperables NSCLC Stadium IIIA-IV „oligo“ mit geplanter definitiver Radiochemotherapie (+/- immunonkologischer Therapie), n=40
  3. SCLC Stadium IB-IIIC („limited disease“) mit geplanter definitiver Radiochemotherapie (+/- immunonkologischer Therapie) n=40
- Rekrutierungsmaßnahmen: Die Patienten werden im Klinikum Esslingen in der Pneumologie oder Thoraxchirurgie (ambulant oder stationär) rekrutiert. Jeder Patient wird im wöchentlich tagenden Interdisziplinären Thoraxonkologischen Tumorboard vorgestellt.

## 8. Methodik und Durchführung

- Zunächst ist eine monozentrische Studie geplant.
- Verfahren zur Aufklärung und Einholung der Einwilligung: Die Patienten werden von einem thoraxonkologisch erfahrenen, GCP-trainierten Facharzt mündlich und schriftlich aufgeklärt.
- Datenquellen: Arztbriefe, Krankenakten (KIS).
- Auflistung/Beschreibung der zu erfassenden Daten: Für die Studie wird pro Patient bis zu dreimal peripheres Blut auf ctDNA analysiert. Aus der klinischen Routine werden tumorrelevante Daten pseudonymisiert erhoben, z. B. Alter, Geschlecht, Rauchanamnese, Begleiterkrankungen, Allgemeinzustand (ECOG), Diagnosemonat, durchgeführte prätherapeutische Diagnostik, Tumorstadium, Histologie, Molekularpathologie, durchgeführte Therapie, erfolgte Tumornachsorge, Diagnostische Befunde beim Eintreten eines Rezidivs, Vitalstatus, ggf. Todesursache. Sämtliche Daten werden bereits in der verpflichtenden Tumordokumentation des Lungenkrebszentrums erfasst. Weitere Daten werden nicht erhoben.
- Zeitlicher Ablauf (Termine) für den einzelnen Studienteilnehmer: s. Flow chart.
- Voraussichtliches Ende der Datenerfassung: geplante Rekrutierung bis Ende 2021, Nachsorge bis (mindestens) 5 Jahre posttherapeutisch (Mitte 2027).

## 9. Nutzen-Risiko-Abwägung

- mit der Studienteilnahme verbundener individueller Nutzen: kein direkter individueller Nutzen. Sollte eine therapierbare Treibermutation in der ctDNA gefunden worden sein, kann sich daraus im Falle eines Rezidivs im Einzelfall eine zusätzliche Therapieoption ergeben.
- mit der Studienteilnahme verbundene Belastungen und Risiken: maximal drei zusätzliche Blutentnahmen (jeweils 10 – 20 ml). Eine zusätzliche Strahlenanwendung für die Studie erfolgt nicht.
- Statement zur ärztlichen Vertretbarkeit: Die geplante Studie ist ärztlich vertretbar und beinhaltet kein relevantes zusätzliches Risiko für die teilnehmenden Patienten. Für den Zeitraum der programmierten Nachsorge sind die klinisch behandelnden Ärzte in Bezug auf das ctDNA-Ergebnis der einzelnen Patienten geblindet, so dass die Nachsorge durch die ctDNA-Bestimmung nicht beeinflusst wird. Im Falle des Eintretens eines Rezidivs erfolgt die Entblindung.

## 10. Biometrie

- Es handelt sich primär um eine prospektive Studie zur Durchführbarkeit der Analysen in der klinischen Routine. Die Überlebensdaten werden explorativ mittels Log-rank-Test verglichen.

## 11. Datenmanagement und Datenschutz

- Erfassung, Speicherung (Art, Ort, Dauer) und Weitergabe von Daten, Gewährleistung der Datensicherheit: Die erhobenen klinischen Daten werden in der klinischen Routine i. R. der für die Zertifizierung als Lungenkrebszentrum erforderlichen Tumordokumentation erfasst. Zusätzliche Daten werden nicht erfasst. Die klinischen Daten werden auf Passwortgeschützten Rechnern des KIS des Klinikums Esslingen und des Studienleiters pseudonymisiert gespeichert und sind nur dem Studienleiter, seinen Stellvertretern und dem Studiensekretariat zugänglich. Die ctDNA-Befunde werden pseudonymisiert gespeichert und nicht in die Krankenakten übernommen. Eine Zuordnungsliste verbleibt beim Studienleiter in sicherer und für weitere Personen nicht zugänglicher Verwahrung. Diese wird spätestens 5 Jahre nach Abschluss der Studie durch den Studienleiter vernichtet. Die teilnehmenden Patienten können ihre Teilnahme jederzeit ohne Nachteile für die weitere Behandlung widerrufen. Bereits eingegebene pseudonymisierte Daten können nicht gelöscht werden.

## 12. Unterschriften: Studienleiter/in (Antragsteller/in)

### Quellen:

Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, Khodadoust MS, Esfahani MS, Liu CL, Zhou L, Scherer F, Kurtz DM, Say C, Carter JN, Merriott DJ, Dudley JC, Binkley MS, Modlin L, Padda SK, Gensheimer MF, West RB, Shrager JB, Neal JW, Wakelee HA, Loo BW Jr, Alizadeh AA, Diehn M. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov.* 2017;7:1394-1403. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0716.

Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrui C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28:iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222.

Volckmar AL, Sülthmann H, Riediger A, Fioretos T, Schirmacher P, Endris V, Stenzinger A, Dietz S. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications. *Genes Chromosomes Cancer.* 2018;57:123-139. doi: 10.1002/gcc.22517.

Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, Pacey S, Baird R, Rosenfeld N. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer.* 2017;17:223-238. doi: 10.1038/nrc.2017.7.

### Abkürzungen:

cfDNA: zirkulierende freie DNA

ctDNA: zirkulierende Tumor-DNA

NSCLC: Nichtkleinzelliges Lungenkarzinom

SCLC: Kleinzelliges Lungenkarzinom.

Anlage: Ablaufplan