

## Schlussbericht

### Deutsches Zentrum für Lungenforschung (DZL)

Standort: Translational Lung Research Center Heidelberg

**Partner: Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg**

Förderkennzeichen: 82DZLF14A2 (Koordinierungszentrum)

DZL Klinische Studie: Sehr frühe Diffusions-MRT zum  
Therapiemonitoring beim Bronchialkarzinom (ERT-BC)

Autoren: Claus Peter Heußel, Heiko Golpon, Amanda Tufman, Andreas  
Günther

Förderkennzeichen der Partner: 82DZLF15A1, 82DZLF12A1,  
82DZLF13A2

Förderperiode: 01.09.2016 – 30.11.2020

Hinweis: Der Bericht fasst die Ergebnisse einer gemeinsam durchgeführten  
klinischen Studie zusammen. Die separat eingereichten Berichte der hier  
genannten Zuwendungsempfänger sind daher in weiten Teilen identisch.

Gefördert durch



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



**Baden-Württemberg**

MINISTERIUM FÜR WISSENSCHAFT, FORSCHUNG UND KUNST

## Schlussbericht zum Verwendungsnachweis für das Vorhaben FKZ 82DZLF14A2

**Zuwendungsempfänger:** Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg

**Vorhabenbezeichnung:** DZL Klinische Studie: Sehr frühe Diffusions-MRT zum Therapie-monitoring beim BC (ERT-BC)

**Laufzeit des Vorhabens:** 01.09.2016 – 30.11.2020

---

### 1. Kurze Darstellung des Vorhabens

#### 1.1. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Derzeit gibt es keine im klinischen Alltag eingeführte Möglichkeit, ein frühes Therapieansprechen innerhalb der ersten Tage und / oder Wochen nach Induktion einer Systemtherapie bei der Behandlung des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) zu erfassen. Morphologische Veränderungen nach RECIST v1.1 (1), dem aktuellen Goldstandard für das Therapie-Monitoring, werden erst nach mehreren Wochen oder Monaten erhoben (2). Gerade das NSCLC stellt dabei aufgrund des gleichzeitigen und wechselnden Vorliegens von Obstruktionsatelektasen, Pleuraergüssen und Retentionspneumonien, die vom Tumorgeschehen oftmals nur schwer abgrenzbar sind eine besondere Schwierigkeit für die rein morphologische Bildgebung dar (3) (4). Das frühe Erkennen eines Therapieansprechens könnte jedoch möglicherweise zur frühzeitigeren Anpassung der jeweiligen Behandlung eingesetzt werden. Insbesondere könnten frühe Anzeichen einer fehlenden Antwort helfen, Kosten und unerwünschte Wirkungen zu senken, da überflüssige unwirksame Therapien früher gestoppt werden könnten (5).

Die Standardtherapie für Patienten mit molekular-undefiniertem Adenokarzinom der Lunge im Stadium IV besteht aus einer intravenösen platinbasierten Chemotherapie. Die zusätzliche Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren wie anti-PD-1 (anti-programmed death-1) oder anti-PD-L1 (anti-PD-Ligand 1) induziert durch Aktivierung des Immunsystems bei 17–59 % der Patienten schwere oder lebensbedrohliche Komplikationen. Die Fortführung dieser Therapie muss dann frühzeitig mit dem individuellen onkologischen Nutzen abgewogen werden (5). Bei EGFR-mutierten Tumoren werden mit Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) eingesetzt, die auf spezifische molekulare Veränderungen im Tumor des Patienten zugeschnitten sind. Allerdings benötigen diese Patientengruppen spezifische Managementstrategien bezüglich der onkologischen Versorgung. Zum Beispiel neigen die oben beschriebenen Tumorentitäten im Falle eines Nichtansprechens auf die Systemtherapie zu einem raschen Tumorprogress. Das frühe Erkennen von Non-Respondern mit Hilfe früher Bildgebung könnte dazu beitragen, die Therapie rechtzeitig anzupassen, bevor ein übermäßiges Fortschreiten des Tumors

einsetzt und der Patient mit unwirksamen Therapiezyklen belastet wurde (6). Neben den oben genannten medizinischen Aspekten ist durch eine moderne onkologische Behandlung eine hohe Kostenbelastung für das Gesundheitssystem verbunden. Das Vermeiden medizinisch unnötiger Weiterbehandlung bei Non-Respondern würde helfen, diese Kosten zu senken. Funktionelle Bildgebung wie dynamische kontrastmittelverstärkte sowie diffusionsgewichtete MRT oder PET ermöglichen durch die Bestimmung von tumortypischen Gewebecharakteristika nicht nur eine bessere Abgrenzung von Normalgewebe als rein morphologische Bildgebung, sondern kann auch Hinweise auf die Tumorzusammensetzung liefern (7) (8) (2).

#### Ziel

Ziel der Studie ist die Bestimmung der Signalveränderungen bei frühen MRT-Messungen wenige Tage nach Therapiebeginn im Vergleich zur prätherapeutischen Basisuntersuchung sowie die Festlegung geeigneter Messzeitpunkte und Auswertestrategien.

#### Literatur

1. Rheinheimer, Stefan, et al. Oligoprogressive Non-Small-Cell Lung Cancer under Treatment with PD-(L)1 Inhibitors. *Cancers*. 23. 4 2020, Bd. 12, S. 1046ff.
2. Langer, Natasha Hemicke, et al. Very Early Response Evaluation by PET/MR in Patients with Lung Cancer-Timing and Feasibility. 26. 2 2019, Bd. 9, 1, S. 35ff.
3. O'Flynn, Elizabeth A M und DeSouza, Nandita M. Functional magnetic resonance: biomarkers of response in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 23. 2 2011, Bd. 12, 1, S. 204ff.
4. deSouza, Nandita M., et al. Validated imaging biomarkers as decision-making tools in clinical trials and routine practice: current status and recommendations from the EIBALL\* subcommittee of the European Society of Radiology (ESR). *Insights into Imaging*. 2019, Bd. 10, S. 87ff.
5. Heinzerling, Lucie, et al. Checkpoint-Inhibitoren - Diagnostik und Therapie von Nebenwirkungen, Checkpoint inhibitors — the diagnosis and treatment of side effects. *Dtsch Arztebl Int*. 8 2019, Bd. 116, S. 119-126.
6. Tsuchida, Tatsuro, et al. Imaging the early response to chemotherapy in advanced lung cancer with diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography. 38, 7 2013, Bd. 1, S. 80-88.
7. Abadjian, Marie-Caline Z, Edwards, W Barry und Anderson, Carolyn J. Imaging the Tumor Microenvironment. *Adv Exp Med Biol*. 2017, Bd. 1036, S. 229-257.
8. Xu, J, et al. Early assessment of response to chemotherapy in lung cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: a proof-of-concept study. 7 2018, Bd. 73, 7, S. 625-631.

## 1.2. Planung und Ablauf des Vorhabens

Es handelt sich bei dieser Studie um eine multizentrische, prospektive, nicht-randomisierte, offene Beobachtungsstudie bei Erstlinientherapie des Adeno-Bronchialkarzinoms. Es werden sowohl Patienten unter TKI-, als auch unter Platin Chemotherapie eingeschlossen. Eventuelle frühe Signaländerungen in der Diffusions-MR werden mit den Langzeitergebnissen der RECIST- 1.1 Evaluation, die im Rahmen der routinemäßigen Staging-CT-Untersuchungen stattfindet, korreliert. Zudem werden das progressionsfreie Überleben und die Ansprechrate ausgewertet und Blutproben gesammelt.

Das Rekrutierungsziel sind 100 auszuwertende Patientendaten:

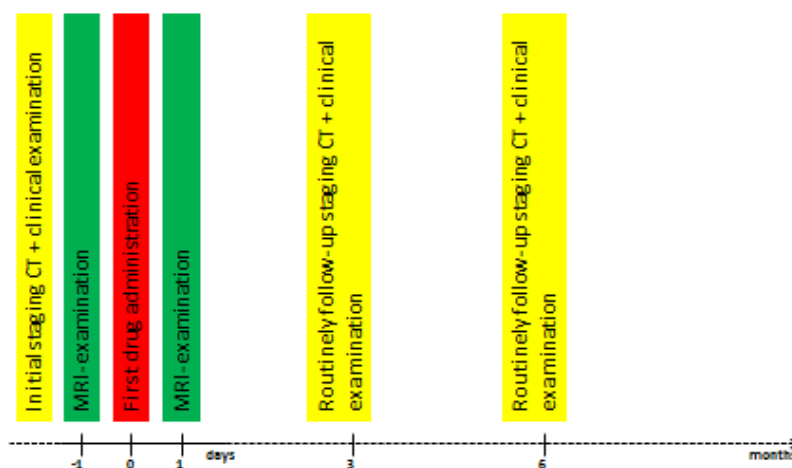
- Screening von Patienten zur Eignung für die Studie: n = 150
- Studieneinschluss: n = 120
- Datenauswertung: n = 100

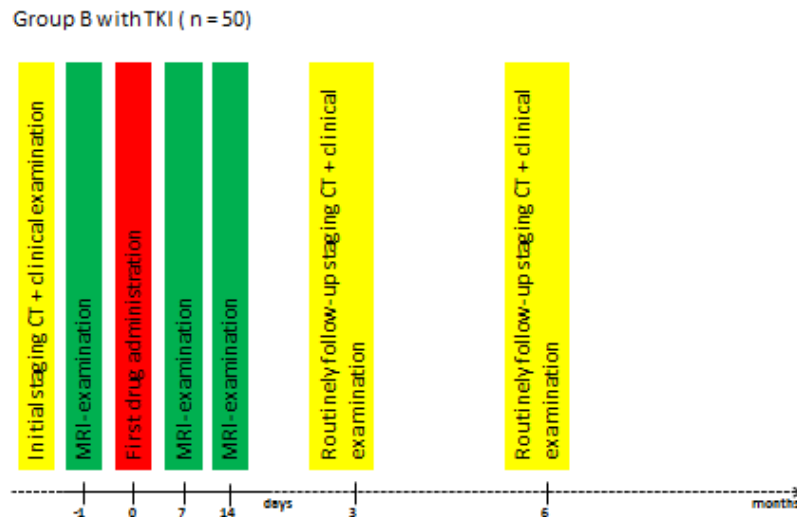
In die Studie eingeschlossene Patienten erhalten je nach klinischer Indikation entweder intravenöse Chemotherapie (Gruppe A) oder Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (Gruppe B).

### A) Intervention:

MRT bis zu 24h vor und 24h nach intravenöser Chemotherapie (Gruppe A) bzw. MRT bis zu 24h vor sowie 7 Tage und 14 Tage nach erster oraler Einnahme des TKI (Gruppe B).

Group A with intravenous chemotherapy ( n = 50)





## B) Nachbeobachtung:

6 Monate

## C) Kontroll Intervention:

Reguläres klinisches CT-basiertes Staging, i.d.R. nach 2 und 6 Monaten. Die Auswertung erfolgt gemäß den RECIST 1.1 Regeln.

### 1.3. Inhalte und Ergebnisse

Zwischen 3/2016 bis 7/2019 wurden an 4 DZL-Standorten 153 Patienten rekrutiert (Heidelberg: 148 , Gießen: 4, Hannover: 1, München: 0) und insgesamt 528 MRT angefertigt (Siemens Aera 1,5T).

#### 1.3.1. Primäre Endpunkte

##### 1. DWI/ADC Veränderungen

Die Unterrekrutierung in den anderen Zentren wurde durch eine verlängerte Rekrutierung in HD vollständig kompensiert. Der primäre Endpunkt wurde vollumfänglich erreicht und die anvisierte Anzahl der Datenpunkte deutlich übererfüllt. Zusatzinhalte werden zu einem späteren Zeitpunkt noch ausgewertet (Reproduzierbarkeit, einzelne Plattenepithel-Ca, Verlauf unter Immuntherapie, Primärtumor vs. Metastasen).

##### 2. Veränderungen der Tumorperfusion

Der Endpunkt wurde weitgehend erreicht und die anvisierte Anzahl der Datenpunkte aufgrund Compliance gering unterschritten. Die Quantifizierung ist weitgehend abgeschlossen und die Datenanalyse läuft noch. Zusatzinhalte werden zu einem späteren

Zeitpunkt noch ausgewertet (Reproduzierbarkeit, einzelne Plattenepithel-Ca, Verlauf unter Immuntherapie, Primärtumor vs. Metastasen).

### 1.3.2. Sekundäre Endpunkte

#### 1. Tumorprogress gemäß RECIST 1.1

Daten aus CT komplett erhoben.

#### 2. Progression free survival (PFS; wird nach Ende der Förderperiode ggf. weitergeführt)

Daten aktuell komplett erhoben, ca 2/3 der Patienten sind aktuell verstorben, Aktualisierung kann zu gegebener Zeit erfolgen.

#### 3. Ansprechrate

Daten aus CT komplett erhoben.

### 1.4. Konkreter Nutzen und Anwendungsmöglichkeiten der Ergebnisse

Die native MRT des pulmonalen Adenokarzinoms liefert bei 1,5T bereits eine Woche nach Therapiebeginn leicht extrahierbare Daten zum Tumorverlauf und zeigt nach TKI-Therapie eine signifikante Abnahme von Volumenabnahme, Schiefe und Wölbung sowie eine signifikante ADC-Zunahme. Sie eignet sich daher bereits zu diesem frühen Zeitpunkt zur Therapiesteuerung im klinischen Regelbetrieb z.B. bei Dosisfindung oder schwerwiegenden Komplikationen. Dazu müssen allerdings direkt vor Therapiebeginn eine vergleichbare Basisaufnahme angefertigt werden und die MR-Technik konstant gehalten werden.

### 1.5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Diese klinische Studie wird in Kooperation mit den folgenden leitenden Wissenschaftlern und DZL-Standorten durchgeführt:

- TLRC: Prof. Dr. Michael Thomas (Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg)
- BREATH: PD Dr. Heiko Golpon (Medizinische Hochschule Hannover)
- CPC-M: Dr. Amanda Tufman (LMU Klinikum der Universität München)
- UGMLC: Prof. Dr. Andreas Günther (Justus-Liebig-Universität Gießen)

Für die biostatistische Auswertung der Ergebnisse werden wir vom Institut für Medizinische Biometrie und Informatik Heidelberg unterstützt. Für die Bilddatenauswertung arbeiten wir zusammen mit MINT (Heidelberg) und haben durch die erstmalige Verwendung einer ADC-Auswertung zur Verbesserung ihrer lizenzierten Software beigetragen. Die Auswertung der Perfusion konnte mit dieser Software aufgrund der erforderlichen Atempause bei Lungenuntersuchungen im Ggs. zur Prostata bislang nicht erfolgen. Entsprechende Weiterentwicklung wurde angeregt. Eine weitere mögliche Kooperation wird in Zusammenarbeit mit einem Konsortium von Novartis/Siemens derzeit evaluiert. Dabei geht es um die Vorhersage des Tumoransprechens aus Laborparametern und radiologischen Befundcharakteristika durch eine künstliche Intelligenz.

## 2. Eingehende Darstellung des Vorhabens

### 2.1. Verwendung der Zuwendung und der erzielten Ergebnisse im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele

Bei 153 Patienten mit der Erstdiagnose eines Adenokarzinoms der Lunge von mindestens 2 cm Größe ohne in Tumornähe gelegene Metallimplantate und onkologischer Indikation zur systemischen Ersttherapie aufgrund einer EGFR-Mutation entweder mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI, n=68) oder bei fehlender EGFR-Mutation einer platinbasierten Chemotherapie (PBC, n=85) wurde 0-7 Tage vor, bei PBC am Tag 1 (mindestens 24h nach Therapiebeginn), und in beiden Therapiegruppen an den Tagen 7 sowie 14 nach Therapiebeginn eine diffusionsgewichtete MRT des Primärtumors durchgeführt (Ethikvotum S-445/2015). Die Termine am Tag 7 und 14 konnten im Einzelfall um bis zu 3 Tage später erfolgen. Zwischen 3/2016 bis 7/2019 wurden an 4 DZL-Standorten Patienten rekrutiert (Heidelberg: 148, Gießen: 4, Hannover: 1, München: 0) und insgesamt 528 MRT angefertigt (Siemens Aera 1,5T). Dazu wurde eine transversale 2d-Diffusionssequenz (Repetitions-/Echozeit 3800/65ms, Flipwinkel 90°, 4 Mittlungen, Bandbreite 1225Hz) mit 5 B-Werten (0, 50, 150, 500, 1000ms) und 3 Raumvektoren bei 25 Schichten und einer Schichtdicke von 5mm und einem Schichtabstand von 6mm bei einer Matrix von 79x136Pixel mit einer Aquisitionsdauer von 3:37 min. angewendet. Der Primärtumor wurde verblindet für die klinischen Informationen manuell von einem Thoraxradiologen (CPH) dreidimensional in der ADC-Karte unter Zuhilfenahme der CT- und der B1000-Bilder segmentiert (Mint Lesion, Heidelberg v3.7.3). Metastasen und andere Signalquellen wie Ergüsse, Atelektasen und Retentionspneumonien wurden, soweit dies in der Bildgebung beurteilbar war, nicht segmentiert. Aus dem Tumorumfang wurden die folgenden Parameter für jede einzelne MRT-Messung automatisch ermittelt: Kurz- und Längsachse, Volumen, Minimum/Mittelwert/Maximum/Standardabweichung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC), Entropie, Wölbung (kurtosis), Median sowie Uniformität der positiven Pixel (MPP und UPP), Schiefe (skewness) des ADC-Histogramms. Als Endpunkte wurden die klinischen Daten aus dem Patienteninformationssystem zum Zeitpunkt des Ablebens verwendet. Zum Zeitpunkt der Studienauswertung waren 90 Patienten verstorben.

#### Statistik

Soweit nicht anders vermerkt wurde nach Prüfung der Normalverteilung ein t-Test oder eine Korrelationsanalyse nach Pearson durchgeführt. Es erfolgte keine Anpassung der Irrtumswahrscheinlichkeit für multiples Testen, so dass ein  $p < 0,05$  als signifikantes Signal angesehen wurde. Der Vergleich von Messwerten im Spontanverlauf wurde zur Bestimmung der Reproduzierbarkeit mittels Bland-Altman-Plot untersucht. Weitere statistische Auswertungen werden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Informatik Heidelberg durchgeführt.

Patienten

Frauen erhielten mit 66% häufiger eine TKI-Therapie und mit 41% seltener eine PBC (Tabelle 1). Das mittlere Alter der Patienten zur PBC liegt geringfügig niedriger als das der Patienten zur Therapie mit einem TKI (63,3 vs. 64,2J; Tabelle 1). Das Gesamtüberleben (586 vs. 374 Tage;  $p < 0,02$ ) der Patienten mit TKI und PBC Therapie unterscheidet sich deutlich (Tabelle 1). Alle angefertigten MRT-Untersuchungen konnten für die Diffusionsmessung erfolgreich ausgewertet werden.

Erstlinientherapie		TKI	platinbasierte Chemotherapie
		Median (Bereich)	
Tag		0 / +7 / +14	0 / +1 / +7 / +14
Anzahl [n]		68 / 64 / 62	85 / 85 / 16 / 14
Frauen		66%	41%
Alter [J]		64,2 (40-84)	63,3 (45-84)
progressionsfreies Überleben [d]		401 (37-1153)	227 <sup>0,002</sup> (1-1568)
Gesamtüberleben [d]		586 (59-1189)	374 <sup>0,02</sup> (1-1568)
Kurzachse [mm]		41,3 / 35,9 / 33,3	45,8* / 43,1 / 57,3 <sup>0,006</sup> / 49,0
Längsachse [mm]		72,8 / 66,0 / 65,5	81,1* / 78,2 / 95,2 <sup>0,01</sup> / 93,8
Volumen [cm <sup>3</sup> ]		79,1 / 50,8 / 41,3	85,9* / 84,6 / 196,0 <sup>0,01</sup> / 139,3
scheinbarer	Standardabweichung	0,3 / 0,3 / 0,3	0,3* / 0,3 / 0,4* / 0,4
Diffusions-	Maximum	2,6 / 2,5 / 2,5	2,5* / 2,6 / 2,7* / 2,8
koeffizient	Mittelwert	1,33/1,39/1,38	1,29 <sup>0,01</sup> / 1,24/1,48 <sup>0,001</sup> / 1,39
(ADC) x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /s	Minimum	0,0 / 0,0 / 0,0	0,0* / 0,0 / 0,0 <sup>0,01</sup> / 0,0
	Entropie	5,3 / 5,4 / 5,3	5,3* / 5,3 / 5,5* / 5,4
ADC-	Wölbung (Kurtosis)	4,3 / 3,8 / 4,1	4,4* / 4,3 / 4,3* / 4,6
Histo-	Mittelwert der positiven Pixel (MPP)	1,3 / 1,4 / 1,4	1,3* / 1,3 / 1,5 <sup>0,0008</sup> / 1,4
gramm	Schiefe	0,0 / -0,1 / -0,1	0,0* / 0,2 / -0,3 <sup>0,01</sup> / -0,1
	Uniformität der positiven Pixel (UPP)	0,030 / 0,028 / 0,030	0,029* / 0,031 / 0,027* / 0,029

Tabelle 1: In Hochzahlen ist die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  im Vergleich zum entsprechenden Termin Tag 7 bzw. 14 des jeweils anderen Therapiearmes angegeben, \* falls  $>5\%$ .

### Reproduzierbarkeit

Bei 5 Patienten verzögerte sich der Therapiebeginn und es erfolgte aus logistischen Gründen nach im Median 8 Tagen (Bereich 7-18 Tage) eine Aktualisierung der prätherapeutischen Basiskontrolle. Die dabei erhobenen Werte zeigten keinen systematischen Unterschied.

### Prätherapeutische Messung

Die EGFR-mutierten Tumore waren im Median mit 79cm<sup>3</sup> vor Therapiebeginn etwas kleiner als die zur PBC vorgesehenen Tumore mit 86cm<sup>3</sup> (Tabelle 1). Die prätherapeutischen Diffusionscharakteristika waren zwischen den beiden Therapiegruppen bis auf einen etwas kleinere mittleren ADC-Wert in der PBC-Gruppe ähnlich (Tabelle 1). Der maximale ADC-Wert korrelierte leicht mit den drei Größenparametern der Tumoren (r=62-72%). MPP korrelierte mit dem mittleren und minimalen ADC-Wert (r=72%/99%).

### Änderung unter Therapie

Während das mediane Tumolvolumen vom Tag 0 zum +7 Tag unter TKI-Therapie von 79,1 auf 50,8cm<sup>3</sup> sinkt, nimmt es unter PBC von 85,9 auf 196cm<sup>3</sup> zu und erreicht einen signifikanten Gruppenunterschied (p<0,01). In den medianen MR-Charakteristika fanden sich keine erkennbaren Unterschiede der Behandlungsgruppen im Vergleich zur prätherapeutischen Basisuntersuchung. Nach intraindividuelle Normierung zeigen sich klare Unterschiede: in der TKI-Therapiegruppe sind die dargestellten Veränderungen nahezu alle signifikant, in der PBC-Gruppe nur vereinzelt.

### Tumorgröße

Die medianen Größenwerte der Tumoren zeigen am Tag +1 nach Therapiebeginn nur minimale Änderungen (am Tag +1 wurde nur in der PBC-Gruppe untersucht, Volumen -5%, Abbildung 1b). Insgesamt entwickelten sich diese Größen bereits zu diesem frühen Zeitpunkt in die Richtung, die auch an den späteren Messterminen (Tag 7 und 14) zu beobachten waren (TKI/PBC; Tag +7: -31/-7%, Tag +14: -40/-14%). In beiden Behandlungsgruppen ist eine intraindividuelle Tumorverkleinerung an den Tagen 7 und 14 zu beobachten, diese ist unter TKI-Therapie deutlicher ausgeprägt als unter PBC. Abbildung 1 stellt dabei die relative intraindividuelle Entwicklung dar, während in Tabelle 1 die absolute Gesamtentwicklung im Median dargestellt wird.

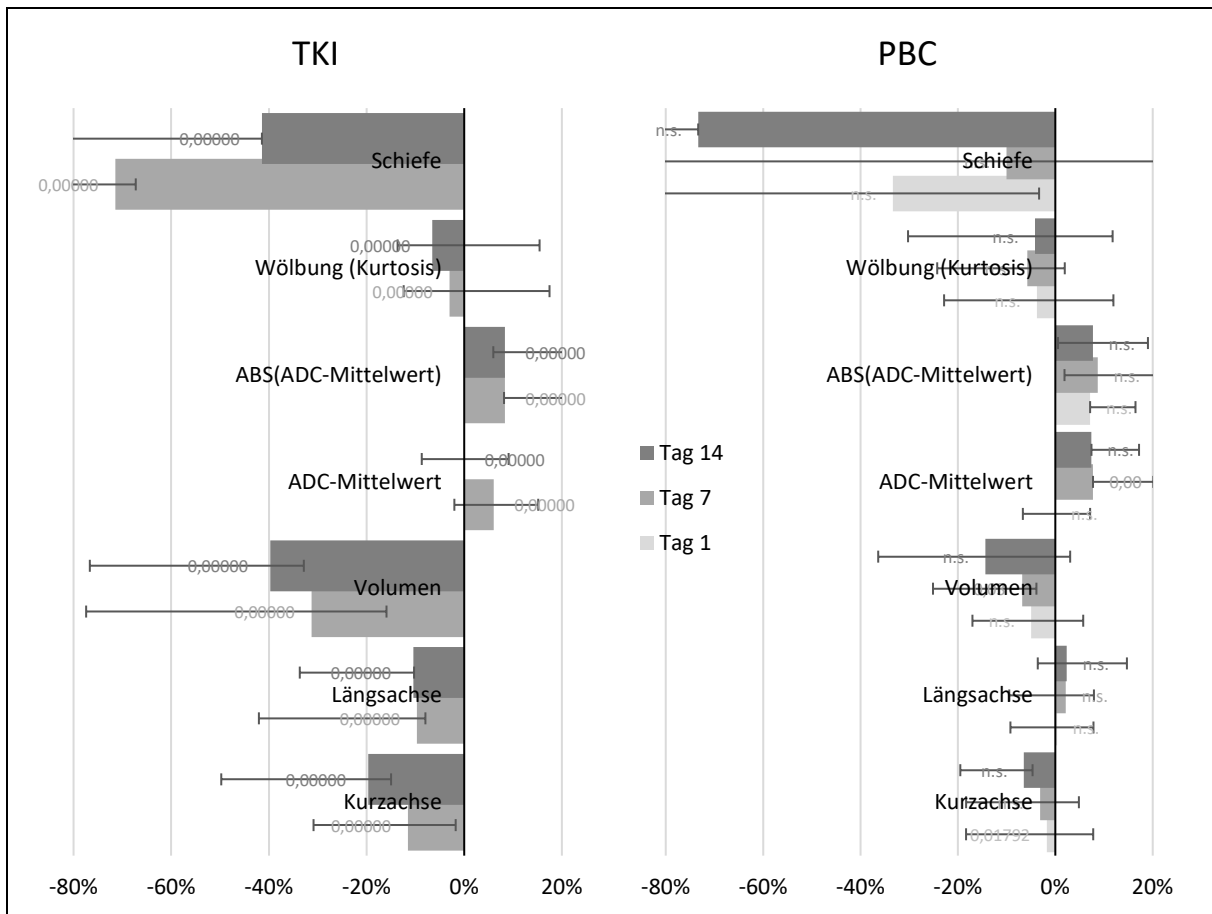


Abbildung 1 a+b: Intraindividuelle relative Veränderung der medianen Messwerte im Vergleich zur prätherapeutischen Basis-MRT in %. Die Fehlerbalken geben den Interquartilbereich 25-75%, die Zahlenwerte die Irrtumswahrscheinlichkeit p der Unterschiedlichkeit gegenüber der Baselineuntersuchung am Tag 0 an.

### Diffusionswerte (ADC)

Unter Therapie nehmen die medianen ADC-Werte an Tag 7 und 14 zumeist zu. Der Absolutwert (ABS) kann aufgrund des Wegfalls des Vorzeichens ausschließlich zunehmen und zeigt in beiden Therapiegruppen eine relevante Änderung des medianen ADC zu allen gemessenen posttherapeutischen Zeitpunkten an. Wölbung und insbesondere die Schiefe nehmen in beiden Therapiegruppen ab.

### **2.2. Nicht erreichte oder nicht bearbeitete Ziele**

Deutliche Überrekrutierung am Studienzentrum Heidelberg zur Kompensation und Erreichen des Ziels. Dadurch ist das Ziel einer multizentrischen Studie nur bedingt erreicht.

### 2.3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Mit dieser Studie ist es gelungen die Signalveränderungen bei früher MR-Bildgebung im Vergleich zur prätherapeutischen Basisuntersuchung anhand geeigneter Messzeitpunkte und Auswertestrategien zu bestimmen. Die Studienziele im CT und ADC wurden umfänglich erreicht. Die geringe Untererfüllung der Perfusion ist auf technische Gründe zurückzuführen. Dies resultiert aus der Erfordernis zur KM-Gabe, die in anderen Studienzentren nicht möglich war, der fehleranfälligeren KM-Untersuchung bei schwer lungenerkrankten Patienten (Respirationsartefakte) und gelegentlicher Kontraindikation gegenüber KM (Niereninsuffizienz).

### 2.4. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse

Ein erstes Manuskript zum ADC ist weit vorangeschritten und wird bis Ende des 2 Quartals 2021 eingereicht. Weitere Manuskripte zu ADC und Perfusion sind in Arbeit. Die Studie hat durch den Beitrag von Biomaterialien und klinischen Daten mittlerweile zu drei weiteren Publikationen beigetragen.

Schneider et al. Glycodelin as a Serum and Tissue Biomarker for Metastatic and Advanced NSCLC. *Cancers* 2018, 10(12), 486; <https://doi.org/10.3390/cancers10120486>

Janke et al. Novel Liquid Biomarker Panels for A Very Early Response Capturing of NSCLC Therapies in Advanced Stages. *Cancers* 2020, 12(4), 954; <https://doi.org/10.3390/cancers12040954>

Christopoulos et al. Risk stratification of EGFR + lung cancer diagnosed with panel-based next-generation sequencing. *Lung Cancer* 2020 Oct; 148:105-112. [doi: 10.1016/j.lungcan.2020.08.007](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.08.007).

### 2.5. Voraussichtlicher Nutzen und Verwertbarkeit des Ergebnisses im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

- Erfindungen/Schutzrechtsanmeldungen und erteilte Schutzrechte, die vom Zuwendungsempfänger oder von am Vorhaben Beteiligten gemacht oder in Anspruch genommen wurden sowie deren standortbezogene Verwertung (Lizenzen u.a.) und erkennbare weitere Verwertungsmöglichkeiten liegen bisher nicht vor.

→ Keine.

- Wirtschaftliche Erfolgsaussichten nach Projektende (mit Zeithorizont)

→ Entfällt.

## **2.6. Wissenschaftliche und wirtschaftliche Anschlussfähigkeit, Nachfolgeprojekte**

- a) Das gut mit CT und MR Bilddaten sowie klinischen Informationen charakterisierte Kollektiv wird zum Training von künstlichen Intelligenzen (KI) zur Vorhersage des Therapieerfolges eingesetzt. Bei Erfolg wird ein ähnliches Studienkonzept möglicherweise prospektiv fortgesetzt.
- c) Das verwendete MR-Protokoll wurde an der Thoraxklinik in die klinische Routine zur Erkennung von vitalem Tumorgewebe vor Strahlentherapie (Trennung Atelektase/Tumor) oder vor Histologiegewinnung (Vermeidung der Nekrose) übernommen.
- b) Durch die gute prospektive Charakterisierung des Kollektivs konnten mehrere andere Studien zur molekularbiologischen Charakterisierung der Erstlinientherapie mit Biomaterial und klinischer Daten zum Ansprechen auf die Therapie versorgt werden (doi: 10.1016/j.lungcan.2020.08.007, doi: 10.3390/cancers12040954, doi: 10.3390/cancers10120486).

## **3. Erfolgskontrollbericht**

### **3.1. Beitrag der Ergebnisse zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms**

Die Ziele der durchgeführten Studie decken sich mit den förderpolitischen Zielen des DZL. Primär- und Sekundärziele der Früherkennung des Therapieansprechens wurden erreicht. Die Methode kann bei frühen Anzeichen einer fehlenden Antwort helfen die jeweilige Behandlung und unerwünschte Wirkungen zu senken, da überflüssige unwirksame Therapien früher gestoppt werden können. Zahlreiche Nebenziele wurden vor allem durch die umfangreiche Gewinnung und Auswertung von Biomaterialien erreicht. Neue Nebenziele zeichnen sich weiterhin ab (KI-Training).

### **3.2. Kurzfassung der wissenschaftlich-technischen Ergebnisse des Vorhabens, die erreichten Nebenergebnisse und die gesammelten wesentlichen Erfahrungen**

- a) ADC-MR ist geeignet zur Früherkennung des Therapieansprechens
- b) Die Gewinnung und Analyse von Biomaterial hat bereits zu drei weiteren Publikationen beigetragen (siehe 2.4.)
- c) Das für die Studie optimierte MR-Protokoll wurden in den klinischen Routineeinsatz übernommen

### **3.3. Fortschreiben des Verwertungsplans**

- a) Gewonnene Erkenntnisse werden zur Optimierung der MINT Auswertesoftware für die Perfusions-MR genutzt.
- b) Training von künstlichen Intelligenzen zur Vorhersage des Therapieerfolges (offen) auf der Basis radiologischer Tumorcharakteristika und Laborparameter

**3.4. Einhalten der Ausgaben- und Zeitplanung mit entsprechenden Erläuterungen bei Abweichungen vom ursprünglichen Plan und wesentliche Umwidmungen**

Eine Aufstockung des Rekrutierungsziel für den Partner Thoraxklinik war erforderlich zur Kompensation der Unterrekrutierung an den anderen Zentren. Das Rekrutierungsziel wurde mit einer in 2019 beantragte Verlängerung der Laufzeit um fünfzehn Monate erreicht. Dementsprechend wurde in 2019 die Mittelzuweisung für die Thoraxklinik von 294.000 EUR auf 350.851,12 EUR erhöht.

Gesamtausgaben: 367.732,00 €

Kassenbestand zum 30.11.2020: - 16.880,88€

**4. "Kurzfassung" (Berichtsblatt) in Anlage**

Heidelberg, den 24.02.2021

---

Prof. Dr. med. Claus Peter Heußel  
Studienleiter

## Berichtsblatt

<b>1. ISBN oder ISSN</b>	<b>2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung)</b> Schlussbericht
<b>3. Titel</b> DZL Klinische Studie: Sehr frühe Diffusions-MRT zum Therapie-monitoring beim BC (ERT-BC)	
<b>4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)]</b> TLRC: Heußel, Claus Peter BREATH: Golpon, Heiko CPC-M: Tufman, Amanda UGMLC: Günther, Andreas	<b>5. Abschlussdatum des Vorhabens</b> 30.11.2020
	<b>6. Veröffentlichungsdatum</b> 26.02.2021
	<b>7. Form der Publikation</b> Sonstiges
<b>8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse)</b> TLRC: Thoraxklinik Röntgenstraße 1 69126 Heidelberg BREATH: Medizinische Hochschule Hannover Carl-Neuberg Straße 1 30625 Hannover CPC-M: Klinikum der Universität München Lindwurmstraße 4 80337 München UGMLC: Justus-Liebig Universität Gießen Klinikstraße 33 35392 Gießen	<b>9. Ber.-Nr. Durchführende Institution</b> TIB Hannover
	<b>10. Förderkennzeichen</b> 82DZLF14A2
	<b>11. Seitenzahl</b> 12
	<b>13. Literaturangaben</b> 8
	<b>14. Tabellen</b> 1
	<b>15. Abbildungen</b> 1
<b>12. Fördernde Institution (Name, Adresse)</b> BMBF_HMG Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Königstraße 46, 70173 Stuttgart Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst Salvatorstraße 2 80327 München Hessisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst Rheinstraße 23-25 65185 Wiesbaden	
<b>16. DOI (Digital Object Identifier)</b> weitere FKZ 82DZLF15A1 82DZLF12A1 82DZLF13A2	
<b>17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)</b> Helmholtz Zentrum München, München, 26.02.2021	
<b>18. Kurzfassung</b> Ziel: Bestimmung der Signalveränderungen bei frühen MRT-Messungen wenige Tage nach Therapiebeginn im Vergleich zur prätherapeutischen Basisuntersuchung sowie die Festlegung geeigneter Messzeitpunkte und Auswertestrategien. Material und Methoden: Bei 153 Patienten wurden diffusionsgewichtete MRT-Untersuchungen des Primärtumors 0-7 Tage vor, bei PBC am Tag 1 (mindestens 24h nach Therapiebeginn), und in beiden Therapiegruppen an den Tagen 7 sowie 14 nach Therapiebeginn durchgeführt. Aus dem Tumolvolumen wurden die folgenden Parameter für jede einzelne MRT-Messung automatisch ermittelt: Kurz- und Längsachse, Volumen, Minimum/Mittelwert/Maximum/Standardabweichung des scheinbaren Diffusionskoeffizienten (ADC), Entropie, Wölbung (kurtosis), Median sowie Uniformität der positiven Pixel, Schiefe (skewness) des ADC-Histogramms. Als Endpunkte wurden die klinischen Daten aus dem Patientensinformationssystem zum Zeitpunkt des Ablebens verwendet. Zum Zeitpunkt der Studienauswertung waren 90 Patienten verstorben. Ergebnisse: Das Volumen von EGFR-mutierten Tumoren reduzierte sich signifikant unter TKI-Therapie, wohingegen in der PBC-Gruppe nur ein minimale Volumenreduktion festzustellen war (Tag +7: -31/-7%, day +14: -40/-14%). Unter Therapie nehmen die medianen ADC-Werte an Tag 7 und 14 zumeist zu, wohingegen Schiefe und Kurtosis in allen Parametern abnahm (Signifikanz wurde für TKI-Therapie erreicht). Fazit: Die native MRT des pulmonalen Adenokarzinoms liefert bei 1,5T bereits eine Woche nach Therapiebeginn extrahierbare Daten zum Tumorverlauf und zeigt nach TKI-Therapie eine signifikante Abnahme von Volumen, Schiefe und Wölbung sowie eine signifikante ADC-Zunahme. Sie eignet sich daher bereits zu diesem frühen Zeitpunkt zur Therapiesteuerung im klinischen Regelbetrieb z.B. bei Dosisfindung oder schwerwiegenden Komplikationen. Dazu müssen allerdings direkt vor Therapiebeginn eine vergleichbare Basisaufnahme angefertigt werden und die MR-Technik konstant gehalten werden.	
<b>19. Schlagwörter</b> Früherkennung des Therapieansprechens, Diffusions-MRT, Perfusions-MRT, Adeno-Ca, NSCLC, Erstlinientherapie	
<b>20. Verlag</b>	<b>21. Preis</b>