# Studienprotokoll des Promotionsprejektes

## für meine Dissertaton mit dem Arbeitstitiel:\*

### “Prognostisches Potential von CD44 als Tumorstammzellmarker für die kombinierte Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinoms“

## Studie

Ra diobiologisches Profiling für eine biologisch stratifizierte Radiochemotherapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen: eine multizentrische retrospektive Studie des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung (DKTK).

### 1. Bezeichnung der Studie

Radiobiologisches Profiling für eine biologisch stratifizierte Radiochemotherapie bei Kopf-Hals Plattenepithelkarzinomen: eine multizentrische retrospektive Studie des Deutschen Konsortiums für ranslationale Krebsforschung (DKTK).

### 3. Fragestellung und Ziel der Studi

Es handelt sich um eine multizentrische Biomarker-Studie für die biologische Individualisierung in der Radioonkologie. Ziel ist die Evaluierung potenzieller biologischer und klinischer Biomarker und deren Korrelation mit dem klinischen Ergebnis der Strahlentherapie.

### 4. Leiter der Studie

- Gesamt: Prof. Dr. M. Baumann

- Standort Dresden: Prof. Dr. Mechthild Krause (Doktormutter)

### 5. Ausführende Ärzte

- PD Dr. Mechthild Krause

- Fabian Lohaus

- Frau Dr. Linge (PAT)

- Martin Jütz (Doktorrand)

### 6. Art der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung. Eine Fallzahlplanung ist aufgrund der retrospektiven Natur der Auswertung nicht möglich und sinnvoll.

### 7. Untersuchung an

- gesunden Probanden: nein

- symptomtragenden Probanden: nein

- Patienten (nur retrospektiv, kein erneuter Patientenkontakt): JA - Sind die Personen voll geschäftsfähig?: ja

### 8. Wissenschaftliches Ziel

Dient die Studie einem reinem wissenschaftlichen Ziel ohne unmittelbaren diagnostischen oder therapeutischen Wert für den Probanden/Patienten?

### 9. Bewertung des ärztlichen Leiters

Ein Risiko für Patienten besteht durch die hier eingereichte Studie nicht.

Ein Risiko für Patienten besteht durch die hier eingereichte Studie nicht. Am Patienten werden keine Untersuchungen zusätzlich zu den üblichen Nachsorgen durchgeführt. Die Evaluation prognoserelevanter Faktoren anhand des Biopsiematerials und der bereits vorliegenden bildgebenden Untersuchungen und Bestrahlungsplanungsdaten dient wissenschaftlichen Zwecken. Die vielversprechendsten Biomarker sollen anschließend in eine prospektive Validierungsstudie eingebracht werden mit dem Ziel, sie mittelfristig in Therapieentscheidungen für Patienten einzubeziehen.

### 10. Vorhandene Daten

- Literatur? (keine klinischen Daten bisher)

- Labor-(in vitro-) Versuche?: Ja

- Tierversuche? JA

- Untersuchungen am Menschen: entfällt

### 11. Versicherungsschutz

Bestehender Versicherungsschutz: für den Patienten/Probanden ja Versicherungsträger (Nr. der Police): Allianz GHA 30/0410/5302224/490

### 12. Geplante Versuchsanordnung

In dieser multlzentrischen Studie (Dresden, Berlin, Essen, Frankfurt, Freiburg, Heidelberg, München LMU und Rechts der Isar, Tübingen) sollen retrospektiv klinische und biologische Biomarker für das Ergebnis der Radio(chemo)therapie bei Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinomen evaluiert werden.

Dazu werden die Daten von Patienten erfasst, die folgende Kriterien erfüllen:

Primäre Radiochemotherapie: Stadium III-IV inoperable lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx oder Hypopharynx; Cisplatin-basierte Radiochemotherapie mit mindestens 70 Gy (ca. 40 Patienten pro Zentrum

Postoperative Radiochemotherapie: Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, des Oropharynx oder Hypopharynx, mit lokoregional hohem Rezidivrisiko (T2-3 Rl; T4; >3 befallene Lymphknoten, Jeder Lymphknotenbefall mit extrakapsulärem Wachstum der Lymphknotenmetastase, Cisplatln-basierteRadiochemotherapie mit mindestens 60 Gy (ca. 40 Patienten pro Zentrum)

\*\*\*Obligat:\*\*\* Behandlung zwischen 2004 und 2009 (evtl. 2010, mindestens 3 Jahre follow-up zum Zeitpunkt der Auswertung), komplette klinische und Labor- Basisuntersuchungen, qualitative hochwertige blldgebende Diagnostik (Kontrastmittel-verstärkte CT oder MRT) vor Therapie und in der Nachsorge, elektronischer Bestrahlungsplan Im DICOM-RT-Format, komplette Behandlungsdaten, lokale und regionaleTumorkontrolldaten, Daten zu Fernmetastasierung, Überll:!bensdaten, Paraffinblock der Tumorblopsie oder des Op.-Präparates, Op.-Bericht und histologischer Befund.

Zusätzlich erwünscht, aber nicht obligat: FOG-PET (andere Tracer wie F-MISO falls vorhanden), Blutproben (DNA, RNA, Proteine), gefrorenes Tumormaterial

\*\*Folgende Daten sollen erfasst und evaluiert werden:\*\*.

- bildgebende Untersuchungen (CT, MRT, PET-CT) vor Therapie und während Nachsorge zur Erfassung von Tumorparametern wie Größe, Lokalisation des Rezidiv

- klinische Daten der Patienten (Alter, Begleiterkrankungen, Tumorstadium etc.) -Bestrahlungsplan (ortsaufgelöste dosimetrlsche Information)-hier sind Korrelationen mit der Lage des Rezidivs geplant

- Sammlung von in Paraffin eingebettetem Tumormaterial zur Evaluierung der Biomarker (DNA-, RNA-Extraktion, immunhistiochemische Färbungen an Microarrays).

- falls vorhanden, asservierte Blutproben

Die Sammlung der Gewebeproben erfolgt in pseudonymisierter Form zentral in Dresden. Rückschlüsse auf den jeweiligen Patienten sind nur an dem Zentrum möglich, das den Patienten wegen seiner Erkrankung betreut. Das heisst für uns am Standort Dresden sind die externen Daten anonym. Nach zentraler DNA-, RNA-Extraktion und Erstellung von tissue mlcroarrays werden die Proben weiterhin pseudonymisiert zwischen den Zentren für die Evaluierung der Biomarker ausgetauscht.

Die Auswertung der klinischen Patientendaten erfolgt zunächst an jedem Zentrum individuell, die

pseudonymisierten Datensätze werden dann zusammengefasst für die Korrelation des klinischen Ergebnisses mit den Biomarkern. Bestrahlungsplan- und Bilddaten (MRT, CT, PET-CT) werden ebenfalls pseudonymisiert zentral in Dresden gesammelt und stehen den Zentren für die Evaluierung zur Verfügung.

Für die Auswertung klinischer Daten von Patienten aus unserer Klinik liegen bereits Ethikvoten vor

(EK255082010, EK77032012). Für die retrospektive Untersuchung von Biomarkern an eingelagertem

Biomaterial liegt ein Ethikvotum im Institut für Pathologie vor. Weitere Biomarker-Untersuchungen an

vorhandener diagnostischer Bildgebung und Bestrahlungsplänen sollen innerhalb dieses Projektes zusätzlich durchgeführt werden.

\*\*Angaben zur Biometrie:\*\*

Es erfolgt eine Auswertung der Prognosedaten mit Hilfe der Kaplan-Meier- Methode und der multivariablen Cox-Methode.

### 13. Aufklärung der Patienten/Probanden

Die Studie ist retrospektiv. In unserer Klinik wird seit 2005 von jedem Patienten vor Beginn seiner Behandlung ein schriftliches Einverständnis zur Auswertung seiner Krankheitsdaten eingeholt.

### 14. Einverständnis des Patienten/Probanden

Die geplante Studie wird an Patientengewebe retrospektiv durchgeführt. Zum Teil wird dabei auf Daten zurückgegriffen, für deren Auswertung bereits ein positives Ethik-Votum vorliegt.

Dresden, den 28.08.2012