

SURVIVE

-

Standard Surveillance vs. Intensive Surveillance in Early Breast Cancer

Inhalt

1. Nationale Dekade gegen Krebs
2. Brustkrebs Nachsorge aktuell / Hintergrund
3. SURVIVE-Studie
 1. Studiendesign
 2. Einschlusskriterien
 3. Ausschlusskriterien
 4. Endpunkte
 5. Studiendesign – Intervention
 6. Liquid Biopsy – Tumormarker, CTCs, ctDNA, Kits und Prozesse
 7. Lebensqualität (QoL)

1. BMBF - Nationale Dekade gegen Krebs



WIR ÜBER UNS

KREBSFORSCHUNG

PATIENTENBETEILIGUNG

Praxisverändernde Studien für eine bessere Patientenversorgung

Im Rahmen der Dekade gegen Krebs fördert das BMBF praxisverändernde Studien zur Prävention, Diagnose und Therapie von Krebs mit bis zu 62 Millionen Euro. Unter Einbezug von Patientenvertretern starten nun 13 ausgewählte Projekte in die Planungsphase.

Ziele:

- Lebensqualität der Betroffenen verbessern
- Weniger Krebserkrankungen, Prävention stärken
- Zugang zu onkologischer Versorgung für alle Menschen in Deutschland
- Aktive Teilnahme der Bürgerinnen und Bürger
- Deutschland als führender Standort der patientenorientierten Krebsforschung

1. BMBF - Nationale Dekade gegen Krebs

- SURVIVE-Studie als Eines von 5 Projekten zur Förderung ausgewählt
- **BMBF Förderkennzeichen: 01KD2202**
- Studienstart im Dezember 2022



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

2. Nachsorge - Heute

Brustkrebs Nachsorge Ziele



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

**FORSCHEN
LEHREN
HEILEN**

Früherkennung von heilbaren Rezidiven

- Intramammäre Rezidive
- Lokoregionäre Rezidive*

Früherkennung kontralateraler Karzinome

Früherkennung von Metastasen

- Früherkennung symptomatischer Metastasen
- Früherkennung asymptomatischer Metastasen

* Das lokoregionäre Rezidiv ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko bei nodalpositiven, PR-negativen, jüngeren Patientinnen und einem kurzen Zeitintervall von Erstdiagnose bis Rezidiv verbunden.

	Oxford		
	LoE	GR	AGO
Intramammäre Rezidive	1a	B	++
Lokoregionäre Rezidive*	1a	B	++
Früherkennung kontralateraler Karzinome	1a	B	++
Früherkennung von Metastasen			
▪ Früherkennung symptomatischer Metastasen	3b	C	+
▪ Früherkennung asymptomatischer Metastasen	1a	A	-

2. Nachsorge - Heute



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen

Untersuchungen	Oxford		
	LoE	GR	AGO
▪ Anamnese (spezifische Symptome)	1a	A	++
▪ Untersuchung	1a	B	++
▪ Brust-Selbst-Untersuchung	5	D	+
▪ Mammographie	1a	A	++
▪ Mammasonographie	2a	B	++
▪ Mamma-MR in der Routine*	3a	B	+/-
▪ Mamma-MR bei unklarer Mammographie /-sonographie	3b	B	+
▪ Gynäkologische Untersuchung	5	D	++
▪ DXA-Scan zu Therapiebeginn und risikoadaptiert in regelmäßigen Abständen bei Frauen mit frühzeitiger Menopause und Frauen unter AI-Therapie	5	D	+

* Bei erhöhtem Risiko erwägen (Alter unter 50 J., HR-, Beurteilbarkeit in MG+US C/D)

2. Nachsorge - Heute

Routine-Nachsorgeuntersuchungen bei asymptomatischen Patientinnen



© AGO e. V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Guidelines Breast
Version 2022.1D

www.ago-online.de

FORSCHEN
LEHREN
HEILEN

- **Routinelabor (inkl. Tumormarker)**
- **Labor zum Monitoring der Akut- und Spättoxizitäten der Therapien**
- **Lebersonographie**
- **Skelettszintigraphie**
- **Thorax-Röntgen**
- **CT-Untersuchungen (Thorax, Abdomen und Becken)**
- **Detektion isolierter / zirkulierender Tumorzellen**
- **PET-CT**
- **Ganzkörper-MRT**

Oxford		AGO
LoE	GR	
1a	A	-
5	D	+
1a	A	-
1a	A	-
1a	A	-
2a	D	-
2a	D	-
2b	B	-
2b	B	-

2. Hintergrund SURVIVE

- In den deutschen Leitlinien wird, analog zu internationalen Leitlinien und Empfehlungen, die Routine-Nachsorge des Mammakarzinoms auf Anamnese, klinische Untersuchung und jährliche Bildgebung der Brust (Mammographie) begrenzt
- Ein Staging zur Suche nach Fernmetastasen wird nur bei PatientInnen mit auf Metastasentypischen Symptomen initiiert.
- Diese Empfehlungen basieren auf zwei in den 1980ern durchgeführten großen Kohortenstudien, die hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) keine Überlegenheit eines Screenings auf Fernmetastasen im Gegensatz zur klinischen Untersuchung der heutigen Standard-Nachsorge zeigen konnten.

JAMA 1994 May 25;271(20):1593-7. doi: 10.1001/jama.271.20.1593

JAMA 1994 May 25;271(20):1587-92. doi: 10.1001/jama.1994.03510440047031

2. Hintergrund SURVIVE Studie

May 25, 1994

Intensive Diagnostic Follow-up After Treatment of Primary Breast Cancer A Randomized Trial

Marco Rosselli Del Turco, MD; Domenico Palli, MD; Angelo Cariddi, MD; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 1994;271(20):1593-1597. doi:10.1001/jama.1994.03510440053032

May 25, 1994

Impact of Follow-up Testing on Survival and Health-Related Quality of Life in Breast Cancer Patients A Multicenter Randomized Controlled Trial

P. Ghezzi, MD; S. Magnanini, MD; M. Rinaldini, MD; [et al](#)

» [Author Affiliations](#)

JAMA. 1994;271(20):1587-1592. doi:10.1001/jama.1994.03510440047031

2. Hintergrund SURVIVE Studie



Cochrane Database of Systematic Reviews

Follow-up strategies for women treated for early breast cancer (Review)

Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A

Moschetti I, Cinquini M, Lambertini M, Levaggi A, Liberati A.
Follow-up strategies for women treated for early breast cancer.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 5. Art. No.: CD001768.
DOI: [10.1002/14651858.CD001768.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001768.pub3).

Authors' conclusions

This updated review of RCTs conducted almost 20 years ago suggests that follow-up programs based on regular physical examinations and yearly mammography alone are as effective as more intensive approaches based on regular performance of laboratory and instrumental tests in terms of timeliness of recurrence detection, overall survival and quality of life.

2. Hintergrund - 1980/1990er vs. heute

- Weiterentwicklung der Chemotherapie (Taxane, peg. Anthrazykline, etc.)
- Aromataseinhibitoren, Fulvestrant
- HER2-zielgerichtete Therapie
- Weitere zielgerichtete Substanzen (CDK4/6-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, Checkpoint Inhibition)
- Effektive lokale Therapieverfahren

2. Hintergrund - Therapiebeginn und OS

Breast Cancer Res Treat. 2011 Dec;130(3):953-64. doi: 10.1007/s10549-011-1662-4. Epub 2011 Jul 8.

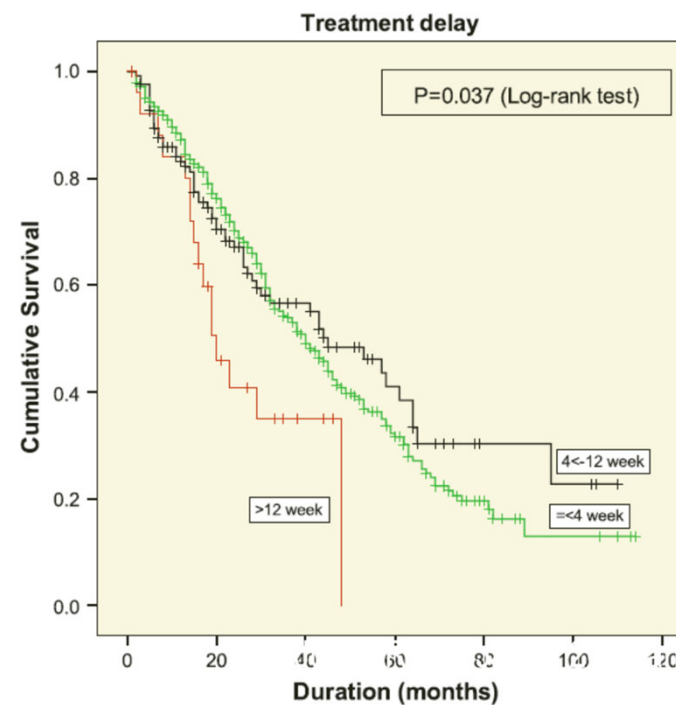
The effect of delays in treatment for breast cancer metastasis on survival.

Jung SY¹, Sereika SM, Linkov F, Brufsky A, Weissfeld JL, Rosenzweig M.

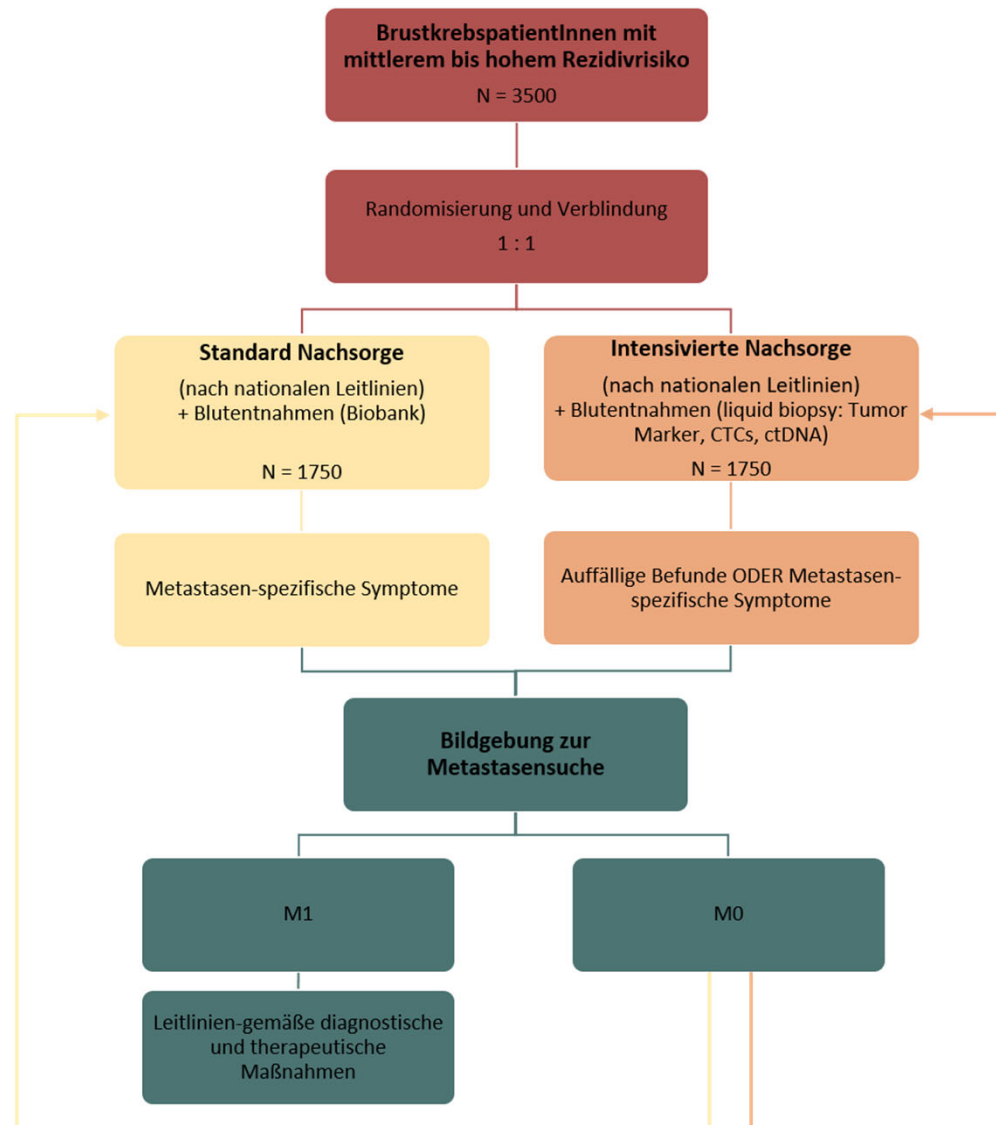
Fig. 3 Kaplan-Meier's curve of survival since first treatment by treatment delay (≤ 4 , 4-12, and >12 weeks) in patients ($n = 539$) with metastatic breast cancer.

Hazard ratio ratio >12 weeks vs. 4-12 weeks: **2.02** (95%CI 1.16-3.54), [adjusted multivariabel cox regression: HR 1.76]

→ even a moderate treatment delay (a few weeks) in MBC patients led to a significantly reduced OS



3.1. Studiendesign



3.2. Einschlusskriterien

- Primäres invasives Mammakarzinom (ein- oder beidseits)
- Kein Anhalt für Fernmetastasierung (Mo)
- abgeschlossene primäre Therapie innerhalb der letzten 24 Monate (OP, Radiatio, Chemotherapie, welches auch immer als letztes erfolgte)
- **Mittleres bis Hohes Risiko**
 - Indikation zur Chemotherapie (unabhängig davon, ob diese durchgeführt wird oder nicht) ODER
 - Tumorgröße > 50 mm (T₃) ODER
 - Tumorerfiltrierte Lymphknoten (T₊) ODER
 - Hohes Grading (G₃)
- Ro Resektion
- Verfügbares Primärtumorgewebe (FFPE Slide, FFPE Block oder extrahierte genomische DNA)
- Alter ≥18 bis ≤ 75 Jahre
- ECOG ≤ 1

3.3. Ausschlusskriterien

- PatientInnen mit Zweitmalignom in der Vorgeschichte. Ausnahmen:
 - Carcinoma in situ der Cervix uteri
 - Adäquat therapiertes Basalzellkarzinom der Haut
 - Ipsi- oder kontralaterales nicht-invasives duktales carcinoma in situ der Brust (DCIS)
- Schwangere oder Stillende
- Signifikante neurologische oder psychiatrische Begleiterkrankungen, welche eine Einwilligung unmöglich machen
- Niereninsuffizienz mit GFR < 30 mL/min
- Vorangegangene oder simultane zytotoxische/antineoplastische Therapie, außerhalb der Behandlung des primären Mammakarzinoms.

3.4. Endpunkte

Primäre Co-Endpunkte

Overall Survival (OS)

Overall Lead Time (Molecular to via Imaging verified Recurrence Lead Time + DFS-Difference between the Arms; for each Marker separately and, where applicable, in combination)

Sekundäre Endpunkte

- Invasive disease-free survival (IDFS)
- Distant disease-free survival (DDFS)
- Distant recurrence-free survival(DRFS)
- Breast cancer specific survival (BCSS)
- Invasive breast cancer free survival (IBCFS)
- Overall Survival (OS) after 10 years
- Molecular to via Imaging verified Recurrence Lead Time in the Interventional Arm
- Occurrence of Metastasis in Asymptomatic Patients
- Quality of life (QoL) with questionnaires: EORTC QLQ-C30, HADS-D and PA-F12
- Liquid biopsy sensitivity (CA27.29, CEA, CA125, CTC and ctDNA)
- Liquid biopsy specificity (CA27.29, CEA, CA125, CTC and ctDNA)
- Liquid biopsy False-Positive Rate (CA27.29, CEA, CA125, CTC and ctDNA)
- Liquid biopsy False-Negative Rate (CA27.29, CEA, CA125, CTC and ctDNA)
- Rate of liquid biopsy positivity (CA27.29, CEA, CA125, CTC and ctDNA)

3.5. Studiendesign

Geplante Rekrutierungszeit: 24 Monate

Studiendauer/Interventionsdauer: 5 Jahre

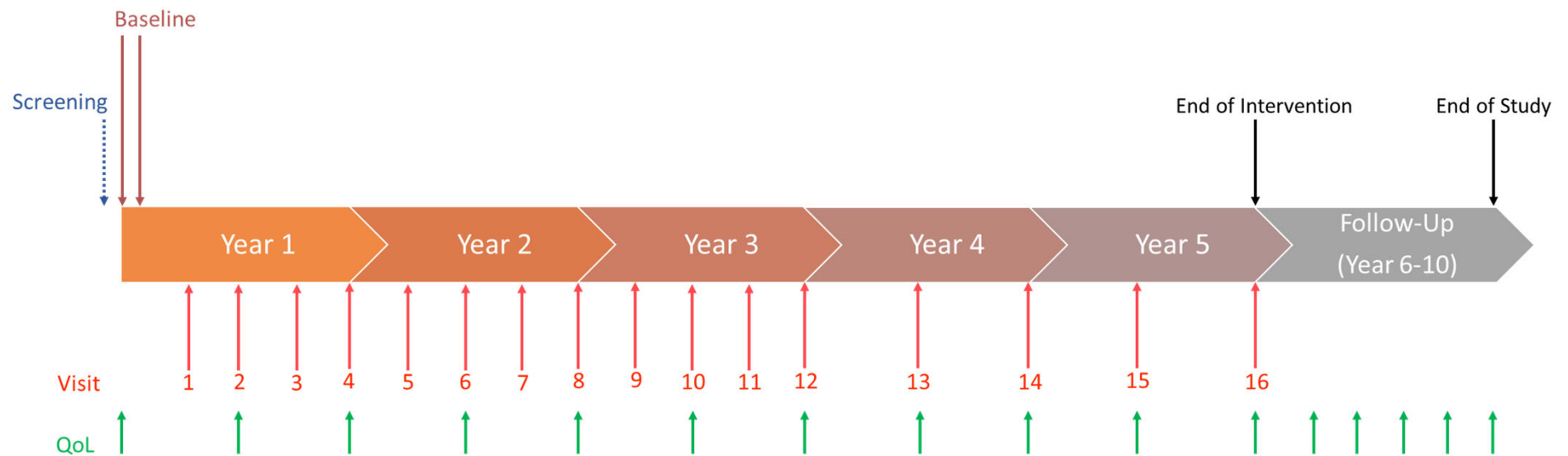
Follow-Up: 5 Jahre

- Einschluss bis zu 24 Monate nach der letzten primären Therapie (OP, Radiatio, Chemotherapie, welches auch immer als letztes erfolgte).
- Ein Einschluss unter adjuvanter Therapie (endokrine Therapie, Bisphosphonate, Antikörpertherapie, CDK4/6-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, PI3K-Inhibitoren, Antikörper-Konjugate (ADC), Immuntherapie und anderer neuer Medikamente) ist möglich.

3.5. Studiendesign - Intervention

- Studienvsits im Zentrum analog zur leitliniengetreuen Standardnachsorge:
 - Alle 3 Monate in den Jahren 1-3
 - Alle 6 Monate in den Jahren 4-5
- Analyse der Blutentnahmen mit Handlungskonsequenz erfolgt nur im Interventionsarm
- Anlage einer Biobank für retrospektive Analysen/zusätzliche, nicht therapierrelevante Analysen mit zusätzlichem Biomaterial des Interventionsarmes und dem des Standard-Armes
- Lebensqualitätserfassung in beiden Armen alle 6 Monate (EORTC QLQ-C30 und PA-F12)

3.5. Studiendesign - Intervention



3.6. Liquid Biopsy - Tumormarker

Tumormarker (TM): CA27.29, CEA, CA125 (in Kooperation mit Tosoh Bioscience Europe, B)

- Baseline-Bestimmung zu Studieneinschluss (2 Bestimmungen im Abstand von 6 Wochen → Referenz über ganze Studiendauer), danach analog der konventionellen Nachsorge alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate für 2 Jahre
- Dynamischer TM-Anstieg von der Baseline eines (oder mehrerer) TM (CA27.29 $\Delta+75\%$, CEA $\Delta+100\%$, CA125 $\Delta+150\%$) triggert eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

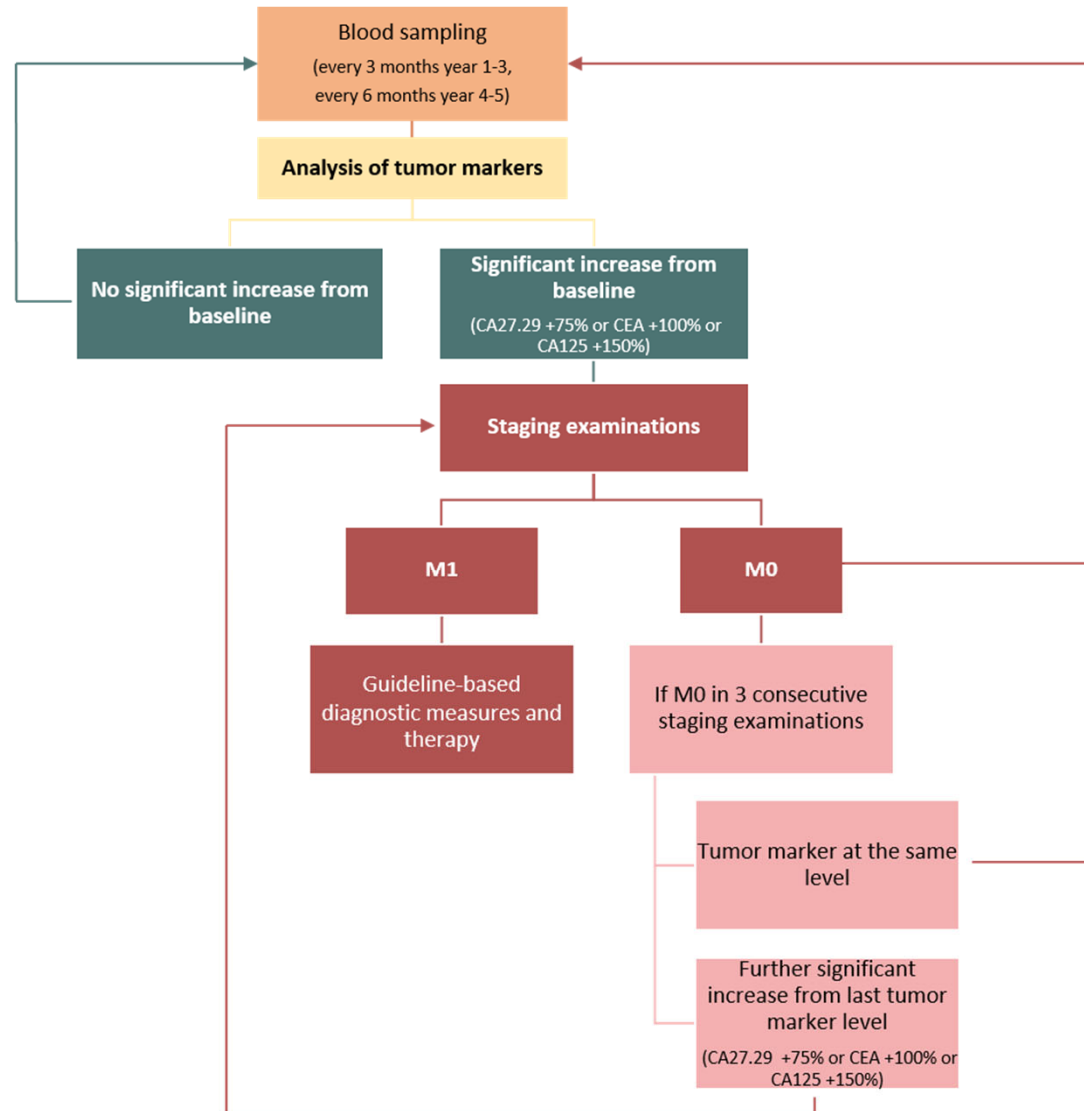
CTCs (in Kooperation mit Menarini Silicon Biosystems Spa, IT)

- Bestimmung nach auffälliger TM-Dynamik
- Bestimmung 1 Jahr nach Studieneinschluss
- Bei Detektion ≥ 1 CTC erfolgt eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

ctDNA (in Kooperation mit Inivata Inc., UK)

- Bestimmung analog der konventionellen Nachsorge alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate für 2 Jahre
- Bei Detektion von ctDNA erfolgt eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

3.6. Liquid Biopsy - Tumormarker



3.6. Liquid Biopsy - CTCs

Tumormarker (TM): CA27.29, CEA, CA125 (in Kooperation mit Tosoh Bioscience Europe, B)

- Baseline-Bestimmung zu Studieneinschluss (2 Bestimmungen im Abstand von 6 Wochen → Referenz über ganze Studiendauer), danach analog der konventionellen Nachsorge alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate für 2 Jahre
- Dynamischer TM-Anstieg von der Baseline eines (oder mehrerer) TM (CA27.29 $\Delta+75\%$, CEA $\Delta+100\%$, CA125 $\Delta+150\%$) triggert eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

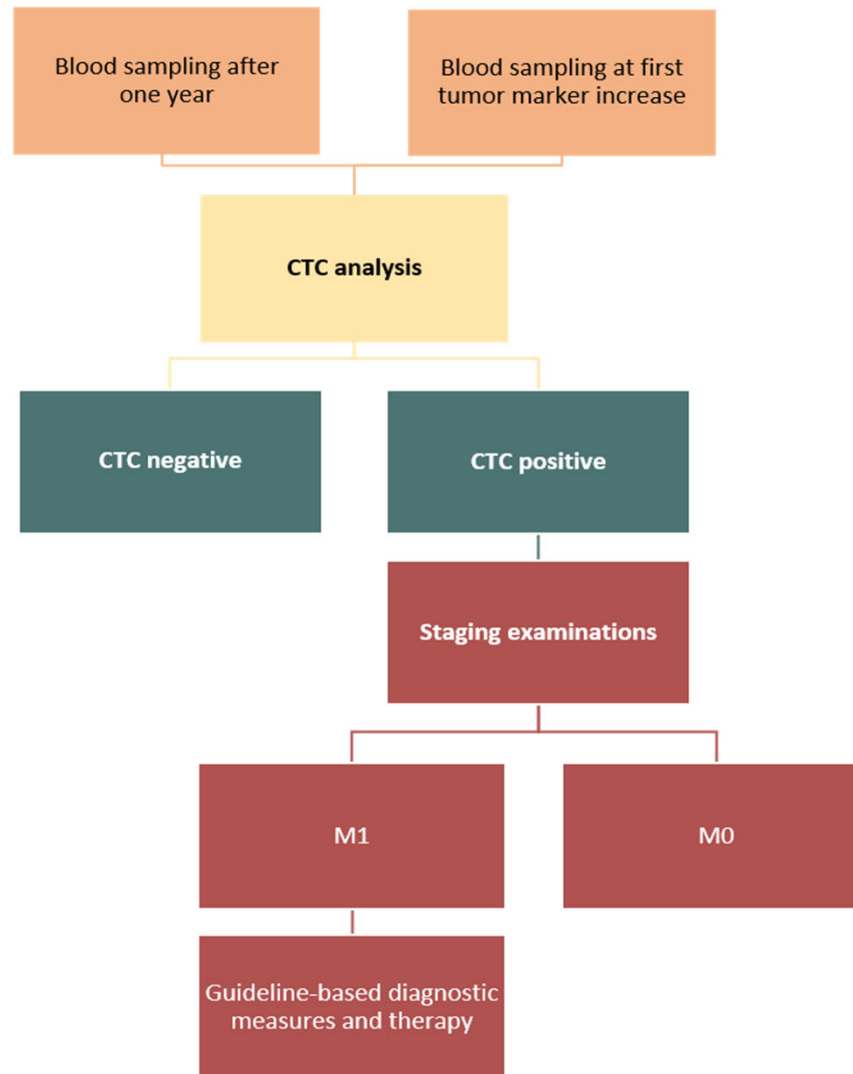
CTCs (in Kooperation mit Menarini Silicon Biosystems Spa, IT)

- Bestimmung nach auffälliger TM-Dynamik
- Bestimmung 1 Jahr nach Studieneinschluss
- Bei Detektion ≥ 1 CTC erfolgt eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

ctDNA (in Kooperation mit Inivata Inc., UK)

- Bestimmung analog der konventionellen Nachsorge alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate für 2 Jahre
- Bei Detektion von ctDNA erfolgt eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

3.6. Liquid Biopsy - CTCs



3.6. Liquid Biopsy - ctDNA

Tumormarker (TM): CA27.29, CEA, CA125 (in Kooperation mit Tosoh Bioscience Europe, B)

- Baseline-Bestimmung zu Studieneinschluss (2 Bestimmungen im Abstand von 6 Wochen → Referenz über ganze Studiendauer), danach analog der konventionellen Nachsorge alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate für 2 Jahre
- Dynamischer TM-Anstieg von der Baseline eines (oder mehrerer) TM (CA27.29 $\Delta+75\%$, CEA $\Delta+100\%$, CA125 $\Delta+150\%$) triggert eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

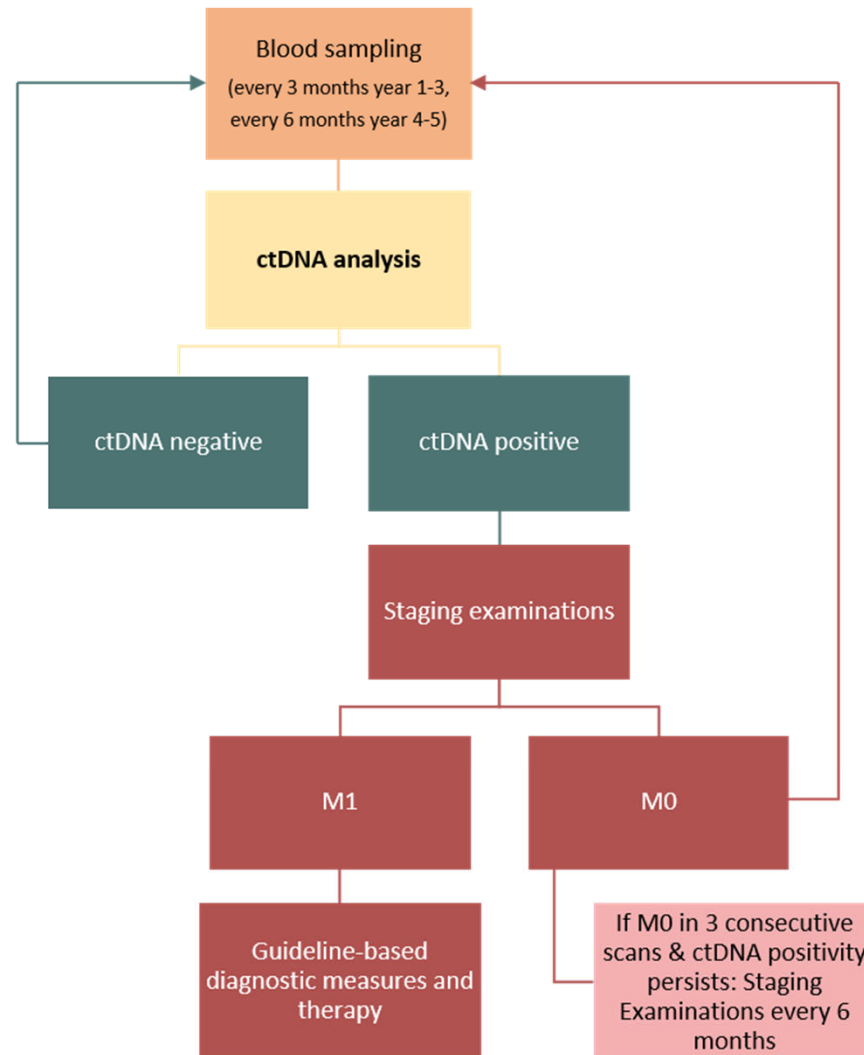
CTCs (in Kooperation mit Menarini Silicon Biosystems Spa, IT)

- Bestimmung nach auffälliger TM-Dynamik
- Bestimmung 1 Jahr nach Studieneinschluss
- Bei Detektion ≥ 1 CTC erfolgt eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

ctDNA (in Kooperation mit Inivata Inc., UK)

- Bestimmung analog der konventionellen Nachsorge alle 3 Monate für 3 Jahre, danach alle 6 Monate für 2 Jahre
- Bei Detektion von ctDNA erfolgt eine Bildgebung (CT Thorax/Abdomen + Knochenszintigraphie)

3.6. Liquid Biopsy - ctDNA



3.6. Liquid Biopsy

BE-Kit Röhrrchen:

1. 1. Baseline: 1 x Serum + 2 x Streck
2. 2. Baseline: 1 x Serum
3. „Normales“ Studienvisit: 1 x Serum + 2 x Streck
4. Studienvisit 4: 1 x Serum + 2 x Streck + 3 x CellSearch

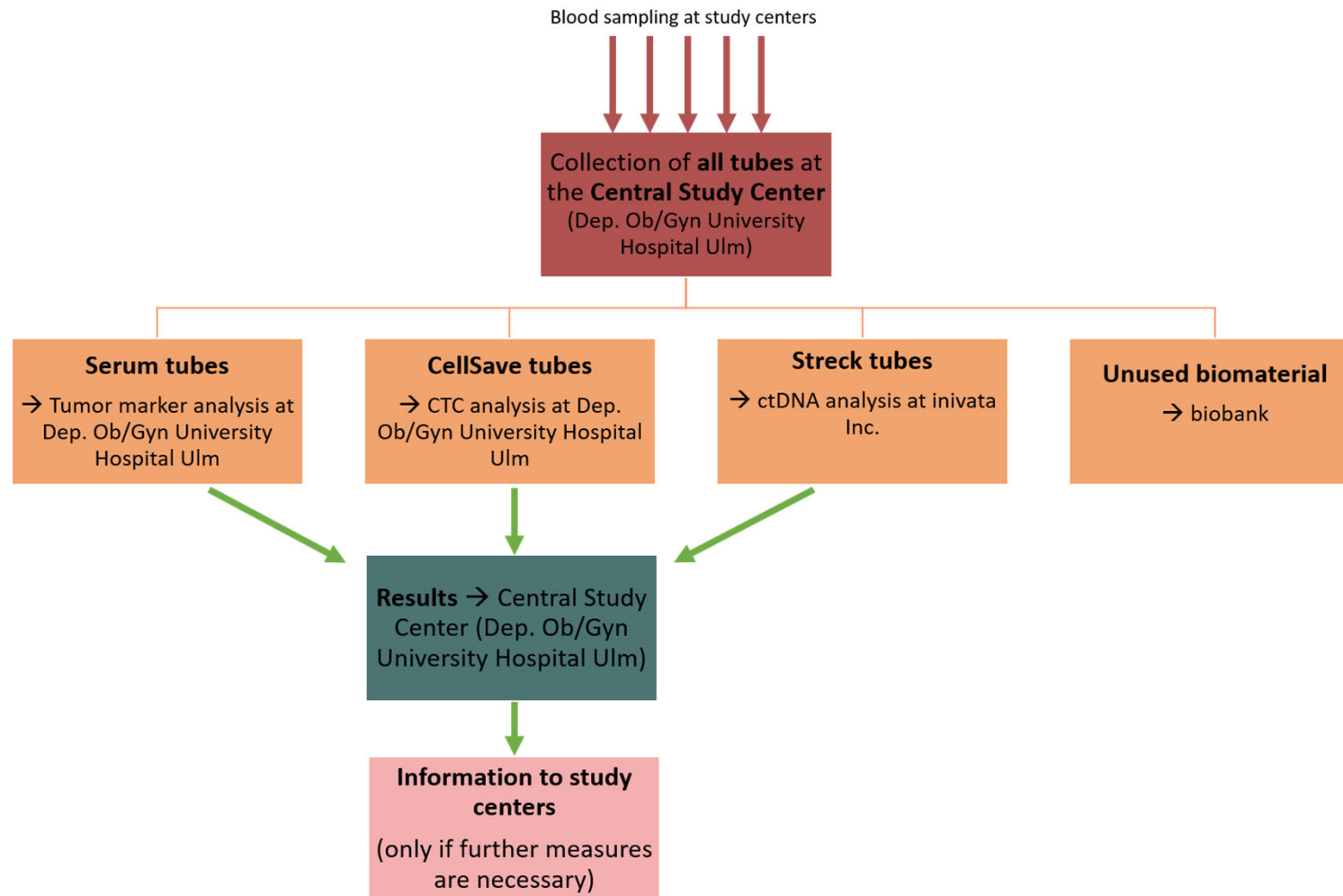


BE-Kit Sonstiges:

- Butterfly
- Multi-/Luer Adapter
- PET-Röhrrchen für Versand
- Barcode Kleber
- SOP
- Versandtasche
- Shipping-Label



3.6. Liquid Biopsy



3.7. Lebensqualität (QoL)

- Erhebung der Lebensqualität (QoL) mittels evidenzbasierter Fragebögen alle 6 Monate:
 - EORTC-QLQ-C30
 - PA-F12
 - Erhebung im Zentrum

Perspektivische Schnittstelle mit einer digitalen Gesundheitsapplikation (ENABLE App)

SURVIVE

-

Standard Surveillance vs. Intensive Surveillance in Early Breast Cancer