

## Synopse PONS-Studie



### Titel der Studie

**„Subtyp-stratifizierte Nachsorge von Brustkrebspatientinnen mit kombinierter in-vitro-und in-vivo-Diagnostik sowie eine frühe, target-orientierte Intervention“**

### Ziele

Verbesserung und Individualisierung der Nachsorge von Brustkrebs durch eine Subtypen-adaptierte Kombination aus molekularer Gewebsdiagnostik, regelmäßigen serologischen Biomarkermessungen, sensitiver Ganzkörper-Bildgebung und der individualisierten Therapieführung

### Rationale

- Die Tumorbiologie bestimmt das Metastasierungsrisiko und den Metastasierungszeitpunkt (Kennecke et al. JCO 2010)
- Die aktuellen Leitlinien empfehlen wenig Nachsorge für alle unabhängig vom jeweiligen Subtyp (Janni et al. 2009)
- Die aktuellen Nachsorgerichtlinien beruhen auf Daten von vor mehr als 25 Jahren (Rosselli del Turco und GIVIO et al. JAMA 1994)
- Seither konnten sensitive und spezifische diagnostische Parameter (Tumormarker wie CEA, CA 15-3 und CA 125 und Ganzkörperbildgebung wie PET-CT ) einen Nutzen in der Rezidiverkennung zeigen (Molina et al. Tumor Biol 2005; Stieber et al. ASCO Ertl et al., Abstract ISOBM 2009; Stieber et al. ASCO 2006; Veit-Haibach et al. Br J Radiol 2007; Radan L et al. Cancer 2006)
- Apparative Diagnostik wird nur bei Symptomatik empfohlen, so dass eine frühzeitige Rezidiventdeckung nicht mehr möglich ist.
- Neue lokoregionäre Verfahren wie RFA, Resektion, Cyberknive kommen nur selten zum Einsatz, da der Anteil einer Oligometastasierung < 3% beträgt (Tait et al. JCO 2005)
- Ein verzögerter Therapiebeginn bedingt auch bei bereits symptomatischen Metastasen von > 12 Wochen eine verkürzte Überlebenszeit (Jung SY et al. BCRT2011)

### Studiendesign

Offene, dreiarmig-stratifizierte, nicht-randomisierte, prospektive, multizentrische Studie

### Dauer der Studie

Dauer der kompletten Studie (Aufnahme der ersten Patientin bis zur letzten Patientin aus der Studie): 84 Monate

Aufnahmedauer von Patientinnen: 24 Monate

**Dauer für eine einzelne Patientin:**

Die Beobachtungsphase dauert bis zu 60 Monate nach Aufnahme in die Studie

**Anzahl der geplanten Patientinnen:**

**Gesamtanzahl: 1000**

HER2-neu: 150

Triple-Negative: 150

Luminal: 700

Die Zahl der geplanten Patientinnen kann durch ein Amendement gegebenenfalls erhöht werden, was durch eine nachträgliche Änderung angezeigt werden würde.

**Primäres Studienziel:**

- **Anteil von mehr als 20 Prozent oligometastasierter Patientinnen innerhalb aller im Rahmen der Studie entdeckten Patientinnen mit Fernmetastasierungen**

**Sekundäre Studienziele:**

- Beurteilung der diagnostischen Sensitivität:
  - *Serologische Biomarker: Zeitpunkt und Häufigkeit* der Erkrankung bei Feststellung des Auftretens von Metastasen vor dem Hintergrund des subtyp-spezifischen Rückfall-Risikos
  - *Ganzkörper-Bildgebung: Zeitpunkt, Häufigkeit, Lokalisation und Ausmaß* der Erkrankung bei Feststellung des Auftretens von Metastasen vor dem Hintergrund des subtyp-spezifischen Rückfall-Risikos
- Beurteilung der diagnostischen Spezifität:
  - *Serologische Biomarker: Anzahl und Beschreibung* der falsch positiven Befunde.
  - *Ganzkörper-Bildgebung: Anzahl und Beschreibung* der falsch positiven Befunde.
- Beurteilung der Subtypspezifität:
  - Beurteilung von *Zeitpunkt, Lokalisation, Häufigkeit und Ausmaß* innerhalb der Subgruppen Luminal A, Luminal B, Triple-Negativ und HER2
- Beurteilung des ECOG-Status:
  - Erfassung des ECOG-Status zum Zeitpunkt der ersten Metastasierung: Durchschnittlich verbesserter ECOG Status auf Grund

der Verlängerung der Leadtime zur Symptomatik und dadurch bedingt vergrößertes Spektrum der möglichen Therapiemodalitäten

- Anteil der Patientinnen, die in eine bildgebende und/oder biochemische Remission zurückgeführt werden können (kurativer Ansatz)
- Dauer der konsekutiven Symptombefreiheit und/oder biochemischen Remission vor dem Hintergrund des subgruppen-spezifischen Progressionsverhaltens
- Dauer des therapiefreien Intervalls nach eingetretener Metastasierung vor dem Hintergrund der subgruppen-spezifischen Therapieoptionen
- Verbessertes, krebsspezifisches *Gesamtüberleben*:
  - Erfassung des krebsspezifischen Gesamtüberlebens vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Tod: Durchschnittlich verbesserte Überlebenszeit, unabhängig von der „Lead Time“
- Erhöhte *Adhärenz* zur empfohlenen Therapie aufgrund des verstärkten Bewusstseins um das individuelle Rückfall-Risiko
- Erfassung *der Häufigkeit, des Zeitpunkts und des Ausmaßes* von Inanspruchnahme alternativer und komplementärer Behandlungsverfahren und Therapien
- Erfassung *der Häufigkeit, des Zeitpunkts und des Ausmaßes* von Inanspruchnahme zusätzlicher Diagnoseverfahren ausserhalb des Studienprotokolls
- *Messung der Lebensqualität* durch Angstminderung und Erhöhung der „gefühlten“ Sicherheit durch den proaktiven und transparenteren Umgang der Patientin mit ihrer subtyp-spezifischen Erkrankung im Verlauf der Nachsorge (*erhoben mit dem PO-BADO BK-LQ-Bogen*).
- *Nachweis der Kosteneffizienz* einer subtypen-spezifischen Nachsorge vs. einer unkontrollierten „grauen“ Nachsorge
- Gesundheitsökonomischer Kostenvergleich zwischen den subtypen-spezifischen Nachsorge-Studienarmen
- Auswirkungen der subtyp-spezifischen Nachsorge auf die Praxis der „5-Jahres-Heilungsbewährung“ im Schwerbehindertengesetz

Bewertung der Sicherheit:  
entfällt

### **Aufnahmekriterien**

1. Vollständig entferntes ( $\geq 1$  mm) histopathologisch gesichertes unilaterales oder bilaterales primäres Mammakarzinom

2. Verfügbarkeit eines repräsentativen Formalin-fixiertem, in Paraffin eingebettetem Gewebestück des unbehandelten Primärtumors (Biopsie oder Resektat) zur zentralen Nachbestimmung
3. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Beginn der studien-spezifischen Maßnahmen inklusive genetischer Testung des primären Tumorgewebes
4. Frauen mit Alter bei Diagnose  $\geq 18$  Jahren
5. Kein Nachweis einer Fernmetastasierung nach kompletter diagnostischer Untersuchung inklusive PET-CT oder PET-MR
6. Allgemeinzustand ECOG  $< 2$
7. Die Patientin muss erreichbar sein für die diagnostische Nachsorge.
8. Im Falle des Auftretens eines Rezidivs im Zeitraum der Studie müssen die Patientinnen sich in die Betreuung eines Prüfarztes der PONS-S Studie begeben.
9. Die Studienaufnahme erfolgt Subgruppen-spezifisch nach folgendem Schema:
  - Luminal A  $> 48$  Monate nach Primäroperation
  - Luminal B  $> 18$  Monate nach Primäroperation
  - HER2-positiv  $< 9$  Monate nach Primäroperation
  - Triple-negativ  $< 9$  Monate nach Primäroperation

**Ausschlusskriterien:**

1. Nicht-operabler Brustkrebs
2. Jegliche frühere oder parallele maligne Tumorerkrankung neben der nicht-metastatierten primären Brustkrebserkrankung
3. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen oder fehlende Compliance bezüglich geplanter diagnostischer und logistischer Abläufe

**Statistische Analyse:**

Dr. Christine Windemuth-Kieselbach

Wirksamkeit:

- Erhöhte Frequenz oligometastasierter Läsionen bei asymptomatischen Patientinnen aufgrund subtyp-spezifischer Kombination von in-vitro- und in-vivo-Diagnostik

Beschreibung der primären Wirksamkeitsanalyse und Population:

Die folgenden Annahmen liegen zugrunde:

- Die 10-JÜR ist innerhalb der Subgruppen signifikant unterschiedlich (Kennecke et al. JCO 2010)
  - Luminal A: 70%
  - Luminal B: 54.4%
  - HER2: 48.1%
  - TNT: 62.6%
- Innerhalb der Subgruppen gibt es signifikante Unterschiede bzgl. des Metastasierungszeitpunktes (Kennecke et al. JCO 2010):

- LuminalB/ TNT/HER2 innerhalb der ersten 5 Jahre
- Luminal A zeigt ein kontinuierlichen Rückfall zw. 5-15 Jahre
  
- 15% der Patientinnen mit Mammakarzinom erleiden eine Fernmetastasierung (Erfahrungswert aus Münchner Nachsorgestudie).
- Die Rate an Patientinnen mit oligometastasierter Erkrankung (definiert als < 3 Läsionen begrenzt auf ein Organ ausgenommen der Knochen) wird < 3% unabhängig vom Tumorsubtyp und innerhalb der ersten fünf Jahre sein.
- Die Rate an Patientinnen mit oligometastasierter Erkrankung nachgewiesen durch regelmäßige Serumanalysen innerhalb der ersten drei Jahre wird < 10 % innerhalb der nicht-subtypisierten Kohorte aller Studienteilnehmerinnen sein.
- Die Fehlerquote für einen falsch positiven Ausgang (alpha) wird auf 5% gesetzt unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanztests. Die Fehlerquote für einen falsch negativen Ausgang (beta) wird auf 20 % festgelegt, z.B. wird die Power der Studie auf 80% für die Unterscheidung eines klinischen Interesses festgelegt.
- Die allgemeine, exponentielle Ausfallrate liegt bei 10%.
- Der Zeitraum, während dessen die Patientinnen in die Studie aufgenommen werden, beträgt 24 Monate
- Der Nachsorge-Zeitraum vom Ende der Aufnahmedauer bis zur Daten-Analyse beträgt 84 Monate.
  
- 
- Annahmen:
- 15% der Patientinnen mit Mammakarzinom erleiden eine Fernmetastasierung
- Die Rate an Patientinnen mit oligometastasierter Erkrankung ist  $\leq 10\%$ .
- $\alpha = 5\%$ , zweiseitig
- Power = 80%
- Ausfallrate von 10%
- Mit der kombinierten Methode ist die Rate der Patientinnen mit oligometastasierter Erkrankung  $\geq 20\%$ .
  
- 
- 
- Unter der Annahme einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 10% für die Früherkennung von Metastasen in einem oligometastasierten Zustand (historische Kontrolle) und mindestens 20% unter Verwendung einer kombinierten diagnostischen Vorgehensweise aus molekularem Test und Serumscreening zu bestimmten Intervallen benötigt man 78 Patienten, von denen 13 erkannt werden müssen, um den Unterschied mit der Methode von A'Hern bei einem zweiseitigen Signifikanzlevel von 0,05 und einer Power von 80% nachzuweisen. Da nur 15% der Patientinnen mit Mammakarzinom eine Fernmetastasierung erleiden, sollten unter Annahme einer Ausfallrate von 10% 572 Patientinnen in die Studie eingeschlossen werden.

Sicherheit:  
entfällt

Primärer Endpunkt:

- Anteil von mehr als 20 Prozent oligometastasierter Patientinnen innerhalb aller im Rahmen der Studie entdeckten Patientinnen mit Fernmetastasierungen

Sekundäre Endpunkte:

- Siehe unter Sekundäre Ziele

Fallzahlplanung:

- Zum Erreichen der Realibilität: n=573
- Der Studie zugeteilt: n=1000
- Zu analysieren: n=1000

Die Zahl der geplanten Patientinnen kann gegebenenfalls erhöht werden, was durch ein Amendment angezeigt werden würde.

**Kontrolluntersuchungen**

**Ausgangsuntersuchungen = Aufnahmezeitpunkt (für alle Patientinnen):**

- molekulare Analyse (RNA-Expressions-Profil) mit kPCR einer mRNA, die aus Formalin-fixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe extrahiert wurde
- Ausgangs-PET/CT
- Zentrale Analyse der Tumormarker CEA, CA 15-3, CA-125 (Bestimmung des individuellen Basis-Wertes)

**Zusätzliche Ausgangsuntersuchungen (nur für TNT und HER2):**

- molekulare Analyse mittels Immunzell-Test

**Alle 8 Wochen (für alle Patientinnen):**

- Zentrale Analyse der Tumormarker CEA, CA 15-3, CA-125

**Alle 3 Monate (für TN, HER2 und Luminal B)**

- Anamnestischer und körperlicher Untersuchungsbefund

**Alle 6 Monate (für Luminal A)**

- Anamnestischer und körperlicher Untersuchungsbefund

**Alle 6 Monate (für Patientinnen mit BET in den ersten 3 Jahren nach Primär-OP):**

- Mammographie der erkrankten Seite

**Alle 12 Monate (also 18, 30 und 42 Monate nach R0-Resektion des Primärtumors; nur für Hochrisiko-Patientengruppe: TN + HER2)**

- PET/CT

**Alle 12 Monate (für alle Patientinnen)**

- Mammographie der gesunden Seite und für Patientinnen mit BET auch der erkrankten Seite ab dem 4. Jahr nach Primäroperation

**Im Allgemeinen (für alle Patientinnen):**

- Im Falle eines reproduzierbaren nach definierten Kriterien pathologischen

Tumormarkeranstieges → sofortiges PET/CT

- Bei Tumornachweis individuelles Therapiekonzept (mit serologischer Verlaufskontrolle alle 4 Wochen), welches im interdisziplinären Tumorboard bestimmt wird
- Bei fehlendem Tumornachweis: Fortsetzung der Tumormarkerbestimmungen alle 4 Wochen; Wiederholung der Bildgebung nach 3 Monaten

**Geplantes wissenschaftliches Begleitprojekt:**

- Zirkulierende Tumorzellen (Fr. Prof. K. Pachmann)