

DBC

Danish Breast Cancer Cooperative Group

DBC	Navn	Godkendelse
• Medicinsk udvalg	DBC 07-READ	19.06.2006
• Patologiudvalg	”	24.01.2007
• Forretningsudvalg	”	28.11.2005

Godkendelser		
Etisk komite	H-D-2008-009	06.05.2008
Datatsyn	2007-58-0015	
Lægemiddelstyrelse	2612-3686	16.04.2008
EUDRACT	2007-003126-15	

Version	Protokol nr.	Dato
Udkast	READ	25.03.2006
Endelig protokol	READ nr. 1	20.02.2008
Ændring 1	READ nr. 2	09.10.2008
Ændring 2	READ nr. 3	16.10.2009

Randomized trial of epirubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel against docetaxel and cyclophosphamide in patients with *TOP2A* normal early breast cancer

READ *TOP2A* - DBC 07-READ

Randomiseret forsøg med epirubicin plus cyklofosamid efterfulgt af docetaxel overfor docetaxel plus cyklofosamid hos patienter med *TOP2A* normal tidlig brystkræft

Kontakt og adresser

Funktion	Kontakt	Adresse
Randomisering		
DBCG sekretariatet	dbcg@dbcg.dk Telefon: +45 3538 6530 Fax: +45 3526 3525	DBCG sekretariatet Strandboulevarden 49 2100 København Ø
Styregruppe		
DBCG	Henning Mouridsen mou@dbcg.dk Telefon: +45 3545 4776	DBCG sekretariatet Strandboulevarden 49 2100 København Ø
	Susanne Møller sm@dbcg.dk Telefon: +45 3538 6530	DBCG sekretariatet Strandboulevarden 49 2100 København Ø
Medicinsk udvalg	Bent Ejlersen bent.ejlertsen@rh.regionh.dk Telefon: +45 3545 5088	Onkologisk Klinik 4262 Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø
	Marianne Ewertz marianne.ewertz@ouh.regionsyddanmark.dk Telefon: +45 6541 3633	Onkologisk afd. R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C
	Ann Knoop ann.knoop@ouh.regionsyddanmark.dk Telefon: + 45 6541 3636	Onkologisk afd. R Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C
Patologiudvalget	Birgitte Bruun Rasmussen brra01@heh.regionh.dk	Patologisk afdeling Herlev Hospital Herlev Ringvej 2730 Herlev
Centre i Danmark		
Investigatorer		Adresse
1301 Rigshospitalet	Bent Ejlersen bent.ejlertsen@rh.regionh.dk	Rigshospitalet Blegdamsvej 9 2100 København Ø

1516 Herlev	Gosia Tuxen GOSTUX01@heh.regionh.dk	Herlev Hospital Herlev Ringvej 2730 Herlev.
2001 Hillerød	Mogens Hansen moha@hih.regionh.dk	Nordsjællands Hospital Hillerød Helsevej 2 3400 Hillerød
2501 Roskilde	Peter Grundtvig pgs@regionsjaelland.dk	Sygehus Øst Roskilde Køgevej 7 – 13 4000 Roskilde
3501 Næstved	Susanne Vallentin svho@regionsjaelland.dk	Sygehus Syd Næstved Herlufsvænge 14 4700 Næstved
4001 Rønne	Ditte Nielsen ditte.nielsen@bcsygehus.dk	Bornholms Hospital Ullasvej 8 3700 Rønne
4202 Odense	Ann Knoop ann.knoop@ouh.regionsyddanmark.dk	Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29 5000 Odense C.
5501 Esbjerg	Brita Bjerregaard Jensen Brita.Bjerregaard@svs.regionsyddanmark.dk	Sydvestjysk Sygehus Esbjerg Finsengade 35 6700 Esbjerg.
5004 Sønderborg	Lene Adrian lene.adrian@shs.regionsyddanmark.dk	Sygehus Sønderjylland Sydvangen 1 6400 Sønderborg
6008 Vejle	Erik Jacobsen erik.hugger.jakobsen@vgs.regionsyddanmark.dk	Vejle Sygehus Kabbeltoft 25 7100 Vejle
6502 Herning	Knud Aage Møller heckam@ringamt.dk	Regionshospitalet Herning Gl. Landevej 61 7400 Herning
7003 Århus	Inger Højris inghoejr@rm.dk	Århus Sygehus Nørrebrogade 44 8000 Århus
7601 Viborg	Vera Haahr vera.haahr@viborg.rm.dk	Regionshospitalet Viborg Heibergs Allé 4 8800 Viborg
8001 Ålborg	Lars Stenbygaard laes@rn.dk	Ålborg Sygehus Hobrovej 18-22 9000 Ålborg
Centre i Island	Investigator	
0100 Reykjavik	Óskar Jóhannsson oskarjoh@landspitali.is	

Indhold

Kontakt og adresser	2
Indhold.....	4
Bilag	5
Introduktion.....	6
Formål	6
Baggrund.....	6
Forsøgets design	7
Gennemførelse af forsøget.....	8
Forsøgspersoner	8
Inklusionskriterier:	8
Eksklusionskriterier:.....	8
Procedurer.....	8
Scoring af ko-morbiditet.....	8
Samtykke.....	9
HER2 testning	9
TOP2A testning	9
Kemoterapi	9
Epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel	10
Docetaxel og cyklofosamid.....	10
Dosismodifikationer	10
Behandlingen ophører.....	13
Under behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:	13
Efter behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:.....	13
Forløbsoversigt.....	13
Rapportering, logistik.....	13
Randomisering og registrering	13
Rapportering under behandling.....	14
Rapportering efter behandling	14
Varighed af opfølgning:	14
Håndtering af databasen og kvalitetskontrol.....	14
Uønskede hændelser	15
Alvorlige uønskede hændelser	15
Alvorlige uventede bivirkninger (SUSARs)	15
Indberetning af AE, SAE og SUSAR	15
Øvrige bivirkninger	16
Årlig sikkerhedsopdatering	16
Effekt mål.....	16
Translational forskning	17
Dataanalyse og statistiske overvejelser.....	17
Forsikring.....	18

Publikation.....	18
Etiske aspekter.....	18
Økonomiske forhold.....	18
Litteratur	19

Bilag

Bilag 1	Forkortelser og definitioner
Bilag 2	Forløbsoversigt
Bilag 3	<i>TOP2A FISH</i>
Bilag 4	Håndtering af biologisk materiale
Bilag 5	Gradering af co-morbiditet
Bilag 6	Skema til selvregistrering af bivirkninger
Bilag 7	Inklusionsskema
Bilag 8	Case record forms / flow sheets
Bilag 9	Follow-up form til CRF
Bilag 10	Deltagerinformation
Bilag 11	Samtykkeerklæring og fuldmagt
Bilag 12	Lægmandsresume
Bilag 13	Finansiering
Bilag 14	DBCG manual for registrering og rapportering

Introduktion

I DBC 89-D viste vi i et randomiseret forsøg med mere end 1.200 patienter, at kemoterapi der omfatter epirubicin forbedrer overlevelsen hos patienter med primær og operabel brystkræft. I en retrospektiv opgørelse har vi også vist at cirka 20% af patienterne i 89-D har tumorer der indeholder numeriske ændringer i *TOP2A* genet, og at det alene er patienter med abnorm *TOP2A* der har gavn af epirubicin. Hypotesen testes prospektivt i et nyt forsøg planlagt af DBC, og forsøgets validitet er afhængig af at patienterne kan udvælges på baggrund af *TOP2A* status.

Formål

Det primære formål er hos patienter med operabel og *TOP2A* normal brystkræft at sammenligne invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) efter sekventiel epirubicin og cyklofosamid (EC) efterfulgt af docetaxel (D) overfor docetaxel og cyklofosamid (DC).

Sekundære mål er at sammenligne total overlevelse (OS), overlevelse uden fjernrecidiv (DDFS) og forekomsten af alvorlige uønskede hændelser efter sekventiel EC -> D overfor DC (se definitionerne på side 13).

Baggrund

Brystkræft er den hyppigste kræftsygdom hos kvinder i den vestlige verden og det er beregnet at i 2002 fik 1,15 millioner kvinder påvist brystkræft medens 411.000 kvinder samme år døde af sygdommen (1). I Danmark vil en ud af otte til ti kvinder udvikle brystkræft. Dødeligheden af brystkræft har været konstant over det seneste halve århundrede på trods af at incidensen er mere end fordoblet i den samme periode, og i enkelte lande er der nu et fald i dødeligheden. Tidlig påvisning af sygdommen kan sammen med en integreret lokal og systemisk behandling føre til helbredelse hos mere end 70% af patienterne. Uden behandling er brystkræft derimod en dødelig sygdom og allerede indenfor 2½ år vil halvdelen af de ubehandlede patienter være døde.

Meta-analysen publiceret af EBCTCG i 2005 viser at postoperativ kombinationskemoterapi medfører en relativ forlængelse af levetiden uden recidiv på 23% ($2p < 0,00001$) og af den samlede levetid på 17% ($2p < 0,00001$). Den absolutte forbedring af levetiden var 3 - 10% efter 15 år. Levetidsforlængelsen var uafhængig af om patienten modtog tamoxifen og af alder op til 70 år. Hos patienter med hormonreceptornegative tumorer var den proportionale reduktion i recidivraten 26% med en absolut gevinst på 9,6% (2).

I DBC's 89-D forsøg indgik der 1224 patienter med operabel brystkræft fra Danmark, Sverige og Island. Patienterne blev randomiseret til enten ni serier CMF (cyklofosamid, metotrexat og fluorouracil) eller ni serier CEF (cyklofosamid, epirubicin og fluorouracil). Forsøget viste at udskiftning af metotrexat med epirubicin fører til en relativ forlængelse af den samlede levetid på 21% og af levetiden uden recidiv med 16%. Risikoen for alvorlige bivirkninger var samtidigt ens i de to grupper (3). EBCTCG har helt tilsvarende vist i en meta-analyse af forsøg der sammenligner CMF med CAF (cyklofosamid, adriamycin og fluorouracil) eller CEF, at de anthracyclin baserede regimer fører til en forlængelse i den samlede levetid på ca. 25% og i levetiden uden recidiv på ca. 20%

(2). Anthracyklinernes virkningsmekanisme var ikke kendt da de kliniske forsøg startede, men for godt 10 år siden blev afklaret at den cytotoxiske effekt skyldes hæmning af topoisomerase II-alfa (topo-II) enzymet (4). Topo-II findes i cellekernerne og har en afgørende betydning for replikation og transskription af DNA. Vi har efterfølgende indsamlet tumorvæv fra 805 af de 980 danske patienter der indgik i DBCG 89-D. Hos 12% kunne vi påvise en amplifikation, medens 11% havde en deletion af *TOP2A* genet. Patienter med amplifikation af *TOP2A* som blev randomiseret til CEF opnåede en forlængelse af levetiden på 67% og af den samlede levetid på 44% i sammenligning med patienter randomiseret til CMF. En tilsvarende, men ikke signifikant tendens blev vist hos patienter med deletion af *TOP2A*. Hos patienter med en normal *TOP2A* genotype førte udskiftning af CMF med CEF ikke til forbedring af levetiden uden recidiv eller af den samlede levetid (5).

De to taxaner docetaxel og paclitaxel har hos patienter med fremskreden brystkræft en effekt der er sammenlignelig med effekten af anthracykliner. Hos patienter med operabel brystkræft har US Oncology gennemført et forsøg hvor 510 patienter blev randomiseret til fire serier AC (adriamycin plus cyklofosfamid) og 506 til fire serier DC (docetaxel og cyklofosfamid). Efter 43 måneders opfølgning var der ingen forskel i sygdomsfri eller samlet levetid (6). Desværre har det ikke været muligt at indsamle patienternes tumorvæv, og *TOP2A* status er derfor ikke kendt.

Adskillige randomiserede forsøg har med varierende resultat sammenlignet kemoterapi der omfatter et taxan med regimer der ikke indeholder et taxan (6-15). Flere af forsøgene har haft et asymmetrisk design, og har sammenlignet forskellige varigheder og dosisintensiteter af kemoterapi. Resultaterne, men ikke individuelle patient data, fra udvalgte forsøg der omfatter ca. 15.000 patienter er samlet i en overview-analyse (16). Analysen antyder at tillæg af et taxan fører til en lille fordel i både sygdomsfri og samlet overlevelse, men en uafhængig meta-analyse baseret på individuelle patientdata må afventes før der kan drages en definitiv konklusion. Det er uafklaret om nogle taxan-baserede regimer indebærer fordel frem for andre, herunder om et taxan bør foretrækkes frem for et andet eller taxan. BIG 2-98 forsøget antyder dog at taxan og anthracyklin giver en højere effekt ved sekventiel frem for samtidig administration (15).

DBCG ønsker at afklare om recidivfri- og samlet levetid er længere efter DC sammenlignet med EC efterfulgt af D hos patienter med *TOP2A* normal og operabel brystkræft og har derfor planlagt et randomiseret fase III forsøg med prospektiv bestemmelse af *TOP2A* status.

Forsøgets design

Dette er et åbent fase III forsøg med randomisering til tre serier EC efterfulgt af 3 serier D versus seks serier DC hos patienter der er opereret for tidlig og *TOP2A* normal brystkræft.

I regime 1 er behandlingen: tre serier epirubicin 90 mg/m² og cyklofosfamid 600 mg/m² efterfulgt af tre serier Taxotere (docetaxel) 100 mg/m² og begge regimer gives i.v. på dag 1 med 3 ugers intervaller.

I regime 2 er behandlingen: seks serier Taxotere (docetaxel) 75 mg/m² og cyklofosfamid 600 mg/m² begge givet i.v. på dag 1 med 3 ugers intervaller.

Efter afslutning af kemoterapien vil patienterne tilbudt stråleterapi, endokrin terapi og trastuzumab på baggrund af DBCG's retningslinier der er beskrevet i detaljer på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). Strålebehandling vil sædvanligvis kunne påbegyndes 10-14 dage efter afsluttet kemoterapi. Endokrin terapi initieres 3 uger efter afsluttet kemoterapi medens trastuzumab tidligst bør iværksættes i forbindelse med 4. serie kemoterapi.

Gennemførelse af forsøget

Forsøgspersoner

Tre grupper af patienter med brystkræft vil efter mikroradikal fjernelse af en *TOP2A* normal tumor blive tilbudt deltagelse i forsøget:

1. Yngre end 40 år, men mindst 18 år.
2. Hormonreceptor negativ tumor (ER og PgR negativ) og alder mellem 40 år og 75 år.
3. Hormon receptor positiv tumor, alder mellem 40 og 59 år, og mindst en af følgende karakteristika: spredning til lymfeknuder, tumor > 2 cm, malignitetsgrad II-III eller HER2 positiv.

Inklusionskriterier:

1. Underskrevet informeret samtykke fra patienten (Bilag 11).
2. Histologisk verificeret invasivt karcinom i mamma der er fjernet mikroradikalt ved brystbevarende operation eller mastektomi i.h.t. DBCG's retningslinier
3. *TOP2A* normal tumor (score på 0.8 – 2.0)

Eksklusionskriterier:

1. Graviditet eller amning
2. Tidligere medicinsk kræftbehandling, herunder docetaxel, epirubicin eller cyklofosfamid
3. Fjernmetastaser eller bilateral brystkræft (udelukket med minimum rtg. thorax, bilateral mammografi og normale blodprøver)
4. Anden aktiv malign sygdom indenfor de sidste 5 år, undtaget er adækvat behandlet og helbredt carcinoma in situ cervicis uteri eller non-melanom hudkræft
5. Co-morbiditets score ≥ 3 (patienter med en score på 1-2 starter på dosisniveau $\div 1$)
6. Behandling med et ikke-godkendt lægemiddel eller forsøgsmedicin indenfor 30 dage
7. Kendt svær hypersensitivitet over for docetaxel, epirubicin eller cyklofosfamid eller hjælpestofferne i disse produkter.

Procedurer

Scoring af ko-morbiditet

Registreres på den mammakirurgiske afdeling via DBCG spørgeskemaet (Bilag 5) ved anvendelse af den score som Charlson udarbejdede (17). Skemaet kan hentes på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk).

Samtykke

Investigator (eller en co-investigator) skal orientere den enkelte patient mundtligt om forsøget og herunder om formålet med forsøget samt de forventede og mulige fordele og ulemper. Det skal pointeres, at deltagelse i forsøget er frivilligt og at manglende deltagelse eller senere tilbagetrækning af samtykke ikke vil få betydning for den efterfølgende behandling eller patientens forhold til den behandlende afdeling eller de involverede læger. Samtalen skal foregå efter at patienten er orienteret om resultatet af den diagnostiske udredning, og om muligt i forbindelse med den første fremmøde i den onkologiske afdeling. Patienten skal forinden opfordres til at medbringe en bisidder (nær slægtning eller bekendt) til samtalen.

Efter den mundtlige orientering om forsøget skal den skriftlige deltagerinformation om forsøget udleveres til patienten (Bilag 10). Patienten skal læse den skriftlige information og have den nødvendige tid til overveje informationen og om muligt have tid til at diskutere indholdet med en eller flere bisiddere.

Et skriftligt informeret samtykke skal foreligge inden patienten kan indgå i forsøget, og samtykket skal være dateret og underskrevet af patienten. Samtykket skal afgives på den standardblanket der er udarbejdet til forsøget (Bilag 11) og skal efterfølgende opbevares i patientens hospitalsjournal. Der udleveres en kopi af skriftlige information og samtykkeerklæringen til patienten.

HER2 testning

Udføres lokalt og fortolkes i henhold til DBCG's retningslinier (se www.dbcg.dk).

TOP2A testning

In situ hybridisering (FISH) anvendes til bestemmelse af amplifikation og deletion af TOP2A. FISH analysen laves i overensstemmelse med producentens (Dako) working procedure til K 5599 (K 5599, appendix 1), ved brug af varmeregulerbar microbølgeovn (K 5599, appendix 2). FISH signalerne scores efter guidelines for Dako FISH test (K 5599, appendix 3).

FISH proberne leveres "ready- to use" sammen med Dako's Histology FISH Accessory Kit (K5599) til 20 tests. Analysen centraliseres og udføres på TMA-snit (se bilag 3). Dako A/S forestår træning af patologer og bioanalytikere i brugen af proberne, FISH kittet og scoring af slides.

Efter udtagning af to 2 mm cylindre af tumurvæv til fremstilling af TMA'er returneres tumorblokken til den relevante patologiafdeling. TMA'erne der indeholder væv fra flere patienter opbevares i DBCG's tumorbank og anvendes den translationelle forskning (se effektmål).

Kemoterapi

Behandlingen gives som intravenøs infusion med ca. tre ugers interval, i alt 6 behandlinger. Docetaxel, epirubicin og cyklofosamid administreres og indgives i.h.t. fabrikanternes anvisninger.

Epirubicin og cyklofosamid efterfulgt af docetaxel

Epirubicin gives i en dosis på 90 mg/m² i kombination med cyklofosamid der gives i en dosis på 600 mg/m². Begge gives intravenøst i henhold til den behandlende afdelings instruks. Der gives behandling på dag 1 i alt tre gange med 3 ugers intervaller.

Docetaxel gives efterfølgende (behandling 4, 5 og 6) som enkeltstof i en dosis på 100 mg/m² tre gange med tre ugers interval. For at forebygge hypersensitivitet og væskeretention præmedicineres patienterne med 6 doser af korticosteroid med en dosis ekvivalent til 100 mg prednisolon. Der gives prednisolon 50 mg morgen og aften dagen før, samme dag og dagen efter behandling med docetaxel. For at forebygge febril neutropeni gives G-CSF i tilslutning til docetaxel (fx pegfilgrastim 6 mg s.c. 24-48 timer efter kemoterapien, eller filgrastim 5 µ/kg/dag på dag 4 til 11).

Docetaxel og cyklofosamid

Når docetaxel og cyklofosamid kombineres gives docetaxel i en dosis på 75 mg/m² og cyklofosamid gives i en dosis på 600 mg/m². Begge cytostatika gives intravenøst i henhold til den behandlende afdelings instruks. Der gives behandling på dag 1 i alt seks gange med 3 ugers intervaller. Cyklofosamid gives først.

For at forebygge hypersensitivitet og væskeretention præmedicineres patienterne med 6 doser af korticosteroid med en dosis ekvivalent til 100 mg prednisolon. Der gives prednisolon 50 mg morgen og aften dagen før, samme dag og dagen efter behandling med docetaxel. For at forebygge febril neutropeni gives G-CSF (fx pegfilgrastim 6 mg s.c. 24-48 timer efter kemoterapien, eller filgrastim 5 µ/kg/dag på dag 4 til 11) i alle 6 serier.

Dosismodifikationer

Co-morbiditet

Patienter med co-morbiditetsscore på 1 – 2 starter på dosisniveau ÷1 (se bilag 5).

Hæmatologisk toksicitet

Kemoterapien udskydes mindst 1 uge hvis der på dag 1 i en behandlingsserie er et neutrocyttal der er mindre end 1,5 x 10⁹/l eller hvis thrombocytallet er mindre end 50 x 10⁹/l, og genoptages først når disse værdier er nået.

Hvis patienten **IKKE** har fået profylaktisk G-CSF, gives G-CSF i de efterfølgende serier (fx pegfilgrastim 6 mg s.c. 24-48 timer efter kemoterapien, eller filgrastim 5 µ/kg/dag på dag 4 til 11).

Hvis der er givet profylaktisk G-CSF reduceres dosis af alle kemoterapistoffer et dosisniveau i de efterfølgende behandlinger.

Ved grad 4 febril neutropeni følges de samme retningslinier, dvs. tillæg af G-CSF efter kemoterapien hvis der ikke tidligere er givet profylaktisk G-CSF. Ved neutropeni på en efterfølgende dag 1 i en behandlingsserie eller febril neutropeni trods G-CSF foretages dosisreduktion, som anført ovenfor. Dosis af alle kemoterapistoffer reduceres endvidere et dosisniveau i de efterfølgende behandlinger.

Ved grad 4 febril neutropeni reduceres dosis af alle kemoterapistoffer ligeledes et dosisniveau i de efterfølgende behandlinger.

Dosisniveau	Epirubicin + Cyklofosamid	Docetaxel + Cyklofosamid	Docetaxel
0	90 mg/m ² 600 mg/m ²	75 mg/m ² 600 mg/m ²	100 mg/m ²
÷1	60 mg/m ² 500 mg/m ²	60 mg/m ² 500 mg/m ²	75 mg/m ²
÷2	50 mg/m ² 400 mg/m ²	50 mg/m ² 400 mg/m ²	60 mg/m ²

Anden toksicitet

Dosis af alle kemoterapistoffer reduceres et dosisniveau ved S-Bilirubin over øvre normalværdi, transaminaser mere 1½ gang over øvre normalværdi eller basiske fosfataser mere end 2½ gang over øvre normalværdi.

Andre ikke-hæmatologisk bivirkninger/toksicitet under behandling medfører følgende ændringer i doseringen af kemoterapien:

Grad	1	2	3	4
Slimhindeirritation i mund og svælg	Rødme eller sår som er uømmelige eller kun lidt ømme	Smertende rødmen eller sår. Kan dog synke og spise	Smertende rødmen eller sår. Kan ikke synke og må have væske i et drop	Alvorlige sår. Må have væske og ernæring i drop. Vejrtræknings-besvær
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	
Diarre	Lidt, men mindre end 4 gange om dagen	4-6 gange dagligt eller diare om natten	Mere end seks gange om dagen	Så meget at det krævede indlæggelse
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	
Muskel og led smerter	Let smerte, påvirker ikke ens funktioner	Moderate smerter, påvirker ens funktion, men ikke ens daglige liv (smertestillende medicin nødvendigt)	Svære smerter, påvirker ens funktion, og ens daglige liv (smertestillende medicin nødvendigt)	Voldsomme, invaliderende smerter
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	
Træthed	Lidt mere træt end vanlig	Moderat træt, vanskeligheder ved at overkomme daglige funktioner	Voldsomt træt, kan lige knapt overkomme daglige gøremål.	Invaliderende træt
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	Stop eller tilbage på EC
Nervepåvirkning	Forbigående stikken/ prikken i fingre/tæer	Let vedvarende stikken/ prikken i fingre/tæer, der ikke påvirker daglige funktioner	Vedvarende stikken/ prikken i fingre/tæer, der påvirker den daglige funktion	Vedvarende følelseløshed i fingre/tæer der påvirker den daglige funktion
Dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter samme dosis 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 3. gang: Seponeres og evt. skift til andet regime	Seponeres og skift evt. til andet regime	
Hududslæt	Let udslæt der kan kontrolleres med creme eller kløestillende midler	Udslæt der vanskeligt kontrolleres med creme eller kløestillende midler	Udslæt med smertende sår, der ikke kontrolleres med medicin	
Dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter samme dosis 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 3. gang: Seponeres og evt. skift til andet regime	Seponeres og skift evt. til andet regime	
Negleændringer	Farveændringer, riller, flosser	Tab af negle eller smerter i neglebånd		
Dosis	Uændret	Uændret		
Opkastning	En opkastning per døgn	2-5 opkastninger per døgn	Flere end 5 opkastninger på et døgn, eller behov for væske i et drop.	Uafbrudt opkastninger som kræver indlæggelse
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	
Kvalme	Let kvalme, men kan spise	Svær kvalme, besvær med at spise og drikke.	Kan hverken spise eller drikke	Meget svær kvalme som kræver indlæggelse
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	
Væskeophobning	Let væskeophobning, ikke behandlingskrævende	Væskeophobning, kræver vanddrivende medicin	Væskeophobning som influerer på funktionsniveau og ikke afhjælpes af vanddrivende medicin	
Dosis	Samme dosis	Samme dosis	1. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter dosisreduktion 2. gang: Udsæt indtil ≤1, herefter stop eller anden terapi	

Ikke-hæmatologisk bivirkninger/toksicitet på næstekommende behandlingsdag medfører

1. gang \leq 2: Udsæt (– ses ugentligt) indtil \leq 1, herefter samme dosis
2. gang \leq 2: Udsæt (– ses ugentligt) indtil \leq 1, herefter nedsat dosis

1. gang \leq 3: Udsæt (– ses ugentligt) indtil \leq 1, herefter nedsat dosis
2. gang \leq 3: Udsæt (– ses ugentligt) indtil \leq 1, herefter stop eller anden kemoterapi

Behandlingen ophører

Der gives maksimalt 6 behandlinger, men denne afbrydes inden da

- ved tilbagefald af sygdommen
- ved kardiel eller anden alvorlig toksicitet
- såfremt investigator skønner, at det er til patientens bedste
- efter patientens ønske
- såfremt ny viden tilsiger det

Under behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:

- Skema med selvrapporterede bivirkninger (Bilag 6) indsamles og registreres ved hver behandling.
- Brug af kølehandske registreres ved hver behandling
- Menstruationsforhold registreres ved 4. behandling.
- Medicinstatus ved 1., 4. og 3 uger efter 6. behandling.
- Objektiv undersøgelse udføres ved 4. behandling.
- Hæmoglobin, leukocytter, neutrocytter og thrombocytter før hver behandling.

Efter behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:

- Anamnese og klinisk undersøgelse 6 , 9 og 12 måneder efter starten af kemoterapien. Herefter hvert halve år i fire år og en gang hvert år fra 5 til 10 år.
- Hæmoglobin, leukocytter, neutrocytter og thrombocytter 3 uger efter 6. behandling.
- Mammografi hvert 2. år.
- Skema med selvrapporterede bivirkninger registreres 6 , 9 og 12 måneder efter starten af kemoterapien.
- Menstruationsforhold registreres 6 , 9 og 12 måneder efter starten af kemoterapien.

Forløbsoversigt

Bilag 2 indeholder en detaljeret oversigt med angivelse af tidspunkterne for undersøgelser og behandling.

Rapportering, logistik

Randomisering og registrering

Før behandling registreres patienten ved afkrydsning af inklusionsskema (Bilag 7) med ind- og eksklusionskriterier samt CPR-nummer, som faxes til DBCG-sekretariatet, hvor der foruden registrering på elektronisk medie også foretages en kvalitetsvurdering af de

indsendte data, herunder *TOP2A* status. Inden randomisering kontrolleres at der allerede foreligger oplysning om pato-anatomiske variabler, herunder resultat af *TOP2A*, HER2, ER og PgR, operationsmåde og –dato i DBCG-sekretariatet. Patientidentifikation er baseret på CPR-nummer.

Ved randomiseringen stratificeres for institution.

Rapportering under behandling

Case record forms / flow sheets (Bilag 8) kan hentes på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk) og fungerer både som ordinationsskema og som CRF.

I CRF'en / behandlingsskemaet anføres:

- a. dato for behandling, hæmoglobin, neutrocyttal, leukocyttal, thrombocytal, doser
- b. dato for og resultat af klinisk undersøgelse (recidiv: ja/nej; tegn på hjertesygdom: ja/nej; tegn på neuropati; menstruationsforhold; graduering af anden toksicitet)

På CRF'en / behandlingsskemaet er der også mulighed for at angive årsag til at behandling eventuelt ikke er givet.

CRF / behandlingsskema indberettes til DBCG-sekretariatet per FAX hver gang et skema er udfyldt, dvs. efter hver anden behandling og herefter hver 6. måned.

Rapportering efter behandling

Opfølgningsskemaer / follow-up sheets (Bilag 9) kan hentes på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). CPR-nummer anføres på flowshet i den dedikerede rubrik.

Varighed af opfølgning:

Opfølgningen /follow-up foretages indtil en eller flere af følgende hændelser: recidiv, død, udvandring, anden malign sygdom eller tilbagetrækning af patientsamtykke.

Håndtering af databasen og kvalitetskontrol

Data fra CRF (som betragtes som kildedata) indføres i forsøgets database via dobbelt-tastning, og efter den anden indtastning foretages en kontrolkørsel af de indtastede data. Fri tekst (fx kommentarer) indtastes en gang og kontrolleres mod databilagets af en uafhængig dataoperatør.

Databasen kontrolleres systematisk, og data, der afviger fra specifikationerne, listes og gennemgås manuelt. Åbenlyse fejl rettes af dataoperatørerne under supervision af DBCGs lægelige og statistiske personale. Alle andre fejl eller udeladelser indføres i en Query Form, som returneres til den ansvarlige investigator. En kopi af Query Forms opbevares i DBCG, indtil originalen er returneret til DBCG, og data fra originalen er indført i databasen.

Kopi af hospitalsjournalen efterspørges, når en Query ikke efterkommes, og når de indberettede data ikke er konsistente. Hvis ønsket om kopi af hospitalsjournalen ikke efter-

kommes, eller hvis behandlingsforløbet ikke klart fremgår af hospitalsjournalen, vil der blive gennemført et audit.

Uønskede hændelser

Standardbehandlingen omfatter cyklofosamid, epirubicin og docetaxel hvorimod den eksperimentelle behandling kun omfatter cyklofosamid og docetaxel. Kardiomyopati og vævsnekrose ved paravenøs infusion er bivirkninger der er specifikke for epirubicin, og patienter i den eksperimentelle arm kan helt undgå disse. Det drejer sig dog meget sjældne bivirkninger. Herudover forventes de to kemoterapi at have sammenlignelige bivirkninger.

Alvorlige uønskede hændelser

Alvorlige uønskede hændelser (SAE) omfatter hændelser, som

- Resulterer i død
- er livstruende
- resulterer i betydelig eller vedvarende invaliditet eller uarbejdsdygtighed
- fører til en medfødt anomali eller misdannelse
- medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold.

Alvorlige uventede bivirkninger (SUSARs)

SAEs som vurderes til at have kausal sammenhæng med forsøgslægemidlerne er alvorlige bivirkninger. De alvorlige bivirkninger, som er uventede (dvs. ikke er beskrevet i det godkendte produktresumé for forsøgslægemidlerne) kaldes alvorlige uventede bivirkninger (Suspected unexpected serious adverse reactions).

Indberetning af AE, SAE og SUSAR

Alle uønskede hændelser, der opstår efter at en patient har afgivet samtykke til deltagelse i forsøget og indtil 30 dage efter at kemoterapien er ophørt, skal dokumenteres og rapporteres. De krav der stilles til indberetningen i DBCG 07-READ er dog forskellige for AE, SAE og SUSAR.

AE Indberettes til DBCG via patientens CRF og indføres i forsøgsrapporten.

SAE Indberettes til DBCG via CRF der suppleres i henhold til GCP. En gang årligt sender DBCG en sikkerhedsopdatering (ASR) til Lægemiddelstyrelsen, den Videnskabetiske komité og Sanofi-Aventis med en samlet oversigt over alle alvorlige uønskede hændelser (SAE).

SUSAR Indberettes til Lægemiddelstyrelsen af Investigator via Styrelsens Online-modul: (<http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/1024/visLSArtikel.asp?artikelID=10964>) og et print af anmeldelsen faxes umiddelbart til DBCG (fax 3536 3525) og Sanofi-Aventis (fax 45167010).

Styrelsens frister for indberetning skal overholdes, dvs.

- Dødsfald eller livstruende SUSAR indenfor 7 dage
- Øvrige SUSAR inden for 15 dage

Følgende SAE'er er enten forventelige eller ikke relateret til kemoterapi, og vil ikke derfor ikke blive indberettet som SUSAR's.

- Hændelser der anses for at være uden relation til patientens tidligere brystkræft.
- Eksempler er forlængelse af hospitalsophold pga. ventetid eller tekniske forhold, gennemførelse af operative indgreb, der alene er begrundet i kosmetiske forhold ect.

Oversigt over anmeldelse og registrering af uønskede hændelser

	Lægemiddelstyrelsen	DBC	Sanofi-Aventis
AE	Nej	Af investigator via online CRF	Fremgår af rapport fra DBC
SAE	Årlig rapport fra DBC	Af investigator via online CRF	Af DBC vha. dataoverførelse
SUSAR	Af investigator via online-modul for ikke-kommercielle sponsorer.	Af investigator via print af LMS anmeldelse som faxes til 3525 3526	Af investigator via print af LMS anmeldelse som faxes til 45167010

Øvrige bivirkninger

Hændelser der kan forventes på baggrund af produktresumeeet registreres af patienten selv via bilag 6 og indberettes løbende via CRF til DBC. Tidspunkterne for indberetning fremgår af CRF.

Årlig sikkerhedsopdatering

En gang om året indsendes en sikkerhedsopdatering (ASR) til Lægemiddelstyrelsen og den Videnskabetiske komité med en samlet oversigt over alle alvorlige uønskede hændelser (SAE), alle alvorlige bivirkninger (SAR) og alle alvorlige uønskede bivirkninger (SUSAR) samt en vurdering af forsøgspersonernes sikkerhed. Kopi af sikkerhedsopdateringen sendes til Sanofi-Aventis.

Effektmål

Standardiserede definitioner for effektmål anvendes til henhold til Hudis et al (18).

Total overlevelse (OS; overall survival) er defineret som tiden fra randomisering til: død uanset årsag, dvs.:

- død af brystkræft
- død af andre årsager end brystkræft
- død af ukendt årsag

Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS; invasive disease-free survival) er defineret som tiden fra randomisering til:

- invasivt recidiv i samsidige bryst
- invasivt lokal- eller regionalt recidiv
- fjernrecidiv
- død af brystkræft
- død af andre årsager end brystkræft
- død af ukendt årsag

- modsidig brystkræft
- sekundær invasiv cancer (fraset brystkræft)

Fjernrecidivfri overlevelse (DDFS; distant disease-free survival) er defineret som tiden fra randomisering til:

- fjernrecidiv
- død af brystkræft
- død af andre årsager end brystkræft
- død af ukendt årsag
- sekundær invasiv cancer (fraset brystkræft)

Translational forskning

Korrelation mellem de kliniske effektmål og karakteristika i tumorvæv udtaget før start af kemoterapi undersøges for:

- genetiske markører som mutationer og ændringer i kopitallet for fx HER2 og cMYC.
- protein-ekspression af fx HER2 og topo II.

Dataanalyse og statistiske overvejelser

Forsøget er planlagt til én sluttet, dvs. til at forkaste nul hypotesen $H_0: \lambda=1$ til fordel for den alternative hypotese $H_A: \lambda < 1$, hvor λ er hazard ratio for invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS).

Sample-size. For patienter, der opfylder indgangsbetingelserne til READ og som er indgået i DBCG efter 1996, er 3 års- DFS ca 0.82.

Antallet af egnede patienter er årligt ca. 1150, ca. 80% af disse har *TOP2A* normale tumorer (920) og det forventes at 70% af de mulige patienter vil acceptere randomisering, således at det maximale antal patienter pr år er 644, 322 i hver behandlingsarm. Med 3 år rekrutterings tid vil der komme 966 patienter i hver behandlingsgruppe.

Forudsætninger for beregning af sample-size.

1. Det antages at DFS kurven er eksponentiel
2. 36 måneder DFS for standardbehandlingen er 0.82, svarende til $\lambda=0.0055$ og en median tid = 126 måneder
3. dropout rate sættes til 5% efter 60 måneder svarende til $\lambda=0.0009$
4. der forudsættes en rekruttering på 3 år, således at der kan indgå 966 patienter i hver arm
5. opfølgningsperioden er 5 år

Superiority: Testniveau =0.05 , 2-sidet test for hypotesen om $HR=1$. Med en samplesize på 955 kan man med 80% sandsynlighed finde en forskel hvis den sande $HR=0.735$, svarende til median tid = 171, 36% forbedring.

Non-inferiority: Testniveau =0.05 , 1-sidet test for hypotesen $HR > 1+\delta$, givet den sande $HR=1.0$. Med en sample-size på 976 i hver gruppe er der 80% power for at forkaste hypotesen om inferiority defineret som $HR \geq 1.27$, svarende til $\lambda=0.0070$

og en median tid =99 måneder. Det svarer til en forværring på 27 måneder (=21%) .

Intention to treat (ITT) populationen vil omfatte alle randomiserede patienter der har modtaget behandling (docetaxel eller epirubicin), og vil blive brugt til den primære effekt analyse.

Per-protocol (PP) populationen vil omfatter alle patienter der på randomiseringstidspunktet opfyldte forsøgets ind- og eksklusionskriterier og som har gennemført behandlingen (seks serier docetaxel eller epirubicin). Per-protocol populationen vil blive anvendt til en supplerende multivariat analyse.

Forsikring

De anvendte lægemidler er registeret på den anvendte indikation. Patienterne er dækket af den almindelige offentlige patientforsikring, hvis der skulle opstå skade forårsaget af docetaxel, epirubicin eller cyklofosamid.

Patienter vil i tilfælde af en skade eller dødsfald, der ikke er relateret til gennemførelsen af undersøgelsen, være dækket af det behandlende hospitals forsikring.

Publikation

Data og resultater fra studiet tilhører investigatorerne. Såvel positive som negative resultater vil blive søgt publiceret og medforfatterskab samt forfatterrækkefølge bestemmes af statutterne for DBCG's medicinske udvalg.

Etiske aspekter

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Godkendelse af forsøget fra Etisk Komite for Region Hovedstaden afventes.

Hos patienter hvor *TOP2A* status ikke er kendt forventes de to regimer at give samme resultat. Deltagelse i forsøget indebærer derfor ikke nogen kendt risiko for patienterne. Hos patienter med *TOP2A* normale tumorer kan denne viden muligvis føre til et mere hensigtsmæssigt valg af kemoterapien, hvilket igen kan føre til en bedre effekt og færre bivirkninger af kemoterapien.

Økonomiske forhold

Forsøget er planlagt og gennemføres af DBCG's medicinske udvalg og DBCG er sponsor for forsøget. Finansiell støtte er opnået fra *Fonden til fremme af klinisk eksperimentel cancerforskning specielt vedrørende cancer mammae* og lægemiddelfirmaet *Sanofi-Aventis* (Bilag 13). Ingen af styregruppens medlemmer har finansielle eller personlige relationer til *Sanofi-Aventis*.

Litteratur

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;365:1687-717
3. Ejlertsen B, Mouridsen HT, Jensen MB, Andersen J, Jensen BB, Cold S et al. Improved outcome from substituting methotrexate with epirubicin: Results from a randomized comparison of CMF versus CEF in patients with primary breast cancer. 2007; 43: 877-84.
4. Gudkov AV, Zelnick CR, Kazarov AR, Thimmapaya R, Suttle DP, Beck WT et al. Isolation of genetic suppressor elements, inducing resistance to topoisomerase II-interactive cytotoxic drugs, from human topoisomerase II cDNA. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:3231-3235.
5. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E, Rasmussen BB, Overgaard J, Nielsen KV, et al. retrospective analysis of topoisomerase IIa amplifications and deletions as predictive markers in primary breast cancer patients randomly assigned to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil or cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil: Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:7483-90.
6. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja SJ, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5381-7.
7. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahman Z et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002; 8:1073-1079.
8. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:976-983
9. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol* 2005; 23:3686-3696.
10. Fountzilas G, Skarlos D, Dafni U, Gogas H, Briasoulis E, Pectasides D et al. Post-operative dose-dense sequential chemotherapy with epirubicin, followed by CMF with or without paclitaxel, in patients with high-risk operable breast cancer: a randomized phase III study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol* 2005; 16:1762-1771.
11. Gianni L, Baselga J, Eirmann W, et al. European cooperative trial in operable breast cancer (ECTO): Improved freedom from progression from adding paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide methotrexate and fluoruracil. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: (abstr 513)
12. Roché H, Fumoleau P, Spielman M, Canon JL, Delozier T, Serin D, et al. Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:5664-71.

13. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2302-2313.
14. Goldstein L, O'Neill A, Sparano JA, et al. E2197: Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(abstr 512).
15. Crown JP, Francis P, Di Leo A, Buyse M, Balil A, Andersson M et al. Docetaxel (T) given concurrently with or sequentially to anthracycline-based adjuvant therapy (adjRX) for patients with node-positive breast cancer, in comparison with non-T adjRX: First results of the BIG 2-98 Trial at 5 years median follow-up. *J Clin Oncol* 2006; 24: 18S (abstr 519).
16. Bria E, Nistico C, Cuppone F, Carlilini P, Ciccarese M, Milella M, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer*. 2006;106:2337-44.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40:373-83.
18. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI et al. Proposal for standardized definitions for efficacy and points in adjuvant breast cancer trials: The STEEP system. *JCO* 2007; 25: 2127-32.

Forkortelse	Forklaring
AE	Adverse event
AI	Aromatase inhibitor
ALAT	Alanin aminotransferase
BASP	Basiske fosfataser
Biokemi	ALAT, BASP, Bilirubin, Ca-ion
CEF	Cyclofosfamid, epirubicin og fluorouracil
CR	Komplet respons
CMF	Cyclofosfamid, methotrexat og fluorouracil
CRF	Case report form
CTC	Common toxicity criteria
DBCG	Danish Breast Cancer Cooperative Group
DDFS	Distant disease-free survival
DFS	Disease-free survival
Doc	Docetaxel
EBCTCG	Early Breast Cancer Trialist' Collaborative Group
EC	Epirubicin og cyklofosfamid
ER	Estrogen receptor
FISH	Fluorescence in situ hybridisation
GCP	Good Clinical Practice
HER2	Human epidermal vækstfaktor receptor 2
IDFS	Invasive disease-free survival
IHC	Immunohistochemistry
ITT	Intention to treat
MTA	Micro tissue array
OS	Overall survival
pCR	Komplet patologisk respons
PgR	Progesteron receptor
PR	Partiel respons
RCB score	Residual cancer burden score
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
SAE	Serious adverse event
SN	Sentinel node
SUSAR	Suspected unexpected serious adverse reaction
<i>TOP2A</i>	Topoisomerase II alpha genet
Topo II	Topoisomerase II alpha enzymet

Uge nr.	Screening	Start - 2 uger	Behandling						Kontrol		
			0 1. serie	3 2. serie	6 3. serie	9 4. serie	12 5. serie	15 6. serie	18	30 – 36 ³	48
ER, PgR, HER2 og <i>TOP2A</i>	X										
Ko-morbiditets registrering	X										
Biokemi	X										
Rtg. thorax	X										
Samtykke til forsøg		X									
Graviditetstest hvis indiceret		X									
Vævsblok til TMA		X									
Højde			X								
Vægt			X				X				
Anamnese		X									
Medicin status			X				X		X		X
Registrering af bivirkninger			X	X	X	X	X	X	X	X	X
Brug af kølehandsker			X	X	X	X	X	X	X		
Menstruationsforhold		X					X		X	X	X
Objektiv undersøgelse		X					X		X	X	X
Hæmatologi	X		X	X	X	X	X	X	X		
Kemoterapi			X	X	X	X	X	X			
Mammografi ²	X										

¹Se vejledning om patientinformation, ²Mammografi i henhold til DBCG's retningslinier, ³Tilpasses individuelt i henhold til besøg for afsluttende strålebehandling.

TOP2A ANALYSE I READ

Patientpopulation: Alle patienter < 40 år, patienter med ER negative tumorer i alderen 40 – 75 år og patienter med ER positive tumor i alderen 40 - 59 år, som har mindst en af følgende risikofaktorer: 1) lymfeknudemetastaser; 2) tumor > 2 cm; 3) duktalt karcinom og grad II eller III, eller lobulært karcinom og grad III; 4) HER2 positiv tumor.

Analysen udføres centralt, 2 x ugentligt på Patologiafdelingen, Herlev Hospital.

Øvrige afdelinger fremsender snarest muligt relevant tumorblok med tilhørende HE-snit til Patologiafdelingen, Herlev Hospital mhp. fremstilling af TMA og efterfølgende TOP-2 analyse. Ved snarest muligt forstås dag 4-5 i henhold til pakkeforløbet for brystkræft, da det for de ældre patienter, over 60 år er nødvendigt at kende receptorstatus for at kunne udvælge patientpopulationen, jf. ovenfor. Det kan være nødvendigt, indenfor tidsrammen, at sende blokken uden at kende HER2-status.

Blokken sendes ”akut” med ledsagende patologiformular, i en kuvert, der lægges direkte i postkassen, udenom sygehusenes postsystemer. A-post

Patologiformularen kan findes på DBCG’s hjemmeside sammen med de øvrige skemaer, relevante for protokollen

På patologiafdelingen, Herlev Hospital udføres analysen på TMA-blokke, der konstrueres med 2 cores á 2 mm., fra den fremsendte tumorblok. Svar på analysen indberettes elektronisk til DBCG og faxes til patologiafdelingen. Faxnummer skal skrives på patologiformularen der ledsager blokken, jf. ovenfor.

Når man har sikret sig at TMA-blokken er evaluerbar, returneres tumorblokken.

Kilde	Materiale	Hovedgrupper	Formål	Håndtering	Beholder	Opbevaring	
Blod	Venøs blod	Plasma	Farmakokinetik	Centrifugeres indenfor 30-60 min ved 1.000G i 10 min.	Li-Heparin tube 4 ml	-20°C	
			SNP analyser				-20°C
			Sekventering				
			Proteomics	Placeres umiddelbart på is (4°C) og centrifugeres indenfor 10 min ved 1.000G i 10 min ved 4°C.	EDTA tube 4 ml (minimum 1 ml)	-70°C	
Væv	Grovnålsbiopsi	Paraffin indstøbning	Rutine histologi	Minimum 3 biopsier med > 50% tumorvæv via 14G nål (fx Tru-cut eller surecut)	Beholder med 4% bufferet neutral formalin	Rum temperatur	
			TMA (IHC & FISH)	Minimum 10 mm med > 50% tumorvæv via 14G nål (fx Tru-cut eller surecut)	Beholder med 4% bufferet neutral formalin	Fremsendes ved rum temperatur	
		Frysning		En 15-20 mm lang 14G biopsi kan deles i tre, hvor den mellemste 1/3 bruges til histologi. Udkæring bør ske indenfor 10 min.	Ingen	Biopsien placeres straks på en kold plade eller is.	
			RNA og DNA	Minimum 5 mg (sv.t. 10 mm med 14G nål) lynfryses ved -80°C	Tør cryotube	-70°C	
			Proteomics	Minimum 5 mg (sv.t. 5 mm med 14G nål) lynfryses ved -80°C	Tør cryotube	-70°C, og sendes indenfor 2 mdr.	
	Tumor	Paraffin indstøbning	Rutine histologi	Sendes ufikseret til patologen	Standard patologi	Rum temperatur	
			TMA	En vævsblok sendes til udtagning af TMA	Standard beholder	Rum temperatur	
		Frysning	RNA og DNA	Minimum 10 mg udtages og lynfryses ved -80°C	Tør cryotube	-70°C	
			Proteomics	Minimum 5 mg udtages og lynfryses ved -80°C	Tør cryotube	-70°C, og sendes indenfor 2 mdr.	

Reference: Dowlati A et al., Clin Can Res 2001;7:2971-76.

Navn – CPR-nr. <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> - <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> - <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> <div style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; margin: 2px;"></div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; font-size: small; margin-top: 5px;"> Dag Måned År Lbnr </div>	Sygehus, afd.
---	---------------

Udfyldes af patienten:

Har du været gravid?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Hvis ja, antal graviditeter	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
Dato for børns fødsel	Dag – Måned - År	
	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
Har du fortsat menstruationer?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Hvis ja, har du regelmæssig menstruation?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Dato for sidste menstruation	Dag – Måned - År	
	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	
Hvis du ikke har menstruation, hvornår gik du i overgangsalder?		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> Årstal
Hvor gammel var du, da du fik menstruation første gang?		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> År
Tager du P-piller?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Hvis du tager P-piller/hormoner, hvor længe har du da gjort det?		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> Antal år
Har du tidligere taget P-piller?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
	Årstal fra - til	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
Har du tidligere taget hormoner?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
	Årstal fra - til	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
Er der nogen i din familie, der har haft brystkræft?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Hvis ja, oplys hvem samt fødselsdato (Dag – Måned - År)	<input type="checkbox"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
1=mor, 2=søster, 3=moster, 4=faster, 5=mormor, 6=farmor, 7=mand i familien	<input type="checkbox"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>	<input type="checkbox"/> - <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
Ryger du til daglig?	<input type="checkbox"/> Ja	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <input type="checkbox"/> Nej
	stk daglig	
Har du tidligere røget regelmæssigt?	<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nej
Hvornår holdt du op med at ryge?		<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> Årstal
Forbrug øl, vin eller spiritus?	<input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> genstande/uge	

READ TOP2A - DBCG 07-READ

Bivirkningsskema

Dette hæfte indeholder 9 skemaer – et for hver behandling, et til 3 uger efter afsluttet kemoterapi og et til kontrollerne 3 og 6 mdr. efter afsluttet kemoterapi

Vi vil gerne bede dig om at udfylde blanketten ved at slå ring om det svar, som du synes passer bedst til hvordan du har haft det i forbindelse med den seneste kemoterapi. Vi vil bede dig om at udfylde skemaet dagen før du skal have den næste kemoterapi. Aflever skemaet til sygeplejersken eller lægen – evt. samme dag du får taget blodprøver. Sidste skema afleveres ved kontrollen 6 mdr. efter afsluttet kemoterapi

DBC 2007 - READ

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP

Navn - CPR. nr.	Kemoterapi nr. ___
<p>Vejledning: Vi vil gerne bede dig om at udfylde blanketten ved at slå ring om det svar, som du synes passer bedst til hvordan du har haft det i forbindelse med den seneste kemoterapi. Vi vil bede dig om at udfylde skemaet dagen før du skal have den næste kemoterapi. Aflever skemaet til sygeplejersken eller lægen - evt. samme dag du får taget blodprøver. Sidste skema afleveres ved kontrollen 6 mdr. efter afsluttet kemoterapi.</p>	

Grad	0	1	2	3	4
Slimhinde irritation i mund og svælg	Ingen	Rødme eller sår som ikke er ømme eller kun lidt ømme	Smertende rødmen eller sår. Kan dog synke og spise	Smertende rødmen eller sår. Kan ikke synke og må have væske i et drop	Alvorlige sår. Må have væske og ernæring i drop. Vejrtrækningsbesvær
Diarre	Ingen	Lidt, men mindre en 4 gange om dagen	4-6 gange dagligt eller diare om natten	Mere end seks gange om dagen	Så meget at det krævede indlæggelse
Muskel og led smerter	Ingen	Let smerte, påvirker ikke ens funktioner	Moderate smerter, påvirker ens funktion, men ikke ens daglige liv (smertestillende medicin er nødvendig)	Svære smerter, påvirker ens funktion, og ens daglige liv (smertestillende medicin er nødvendig)	Voldsomme, invaliderende smerter
Nerve påvirkning	Ingen	Forbigående stikken/ prikken i fingre/tæer	Let vedvarende stikken/ prikken i fingre/tæer, der ikke påvirker daglige funktion	Vedvarende stikken/ prikken i fingre/tæer, der påvirker den daglige funktion	Vedvarende følelseløshed i fingre/tæer der påvirker den daglige funktion
Hududslæt	Ingen	Let udslæt der kan kontrolleres med creme eller kløestillende midler	Udslæt der vanskeligt kontrolleres med creme eller kløestillende midler	Udslæt med smertende sår, der ikke kontrolleres med medicin	
Negle-ændringer	Ingen	Farveændring, riller, flosser	Delvis eller hel tab af negle eller smerter i neglebånd		
Opkastning	Ingen	En opkastning på et døgn	2-5 opkastninger på et døgn	Flere en 5 opkastninger på et døgn, eller behov for væske i et drop	Uafbrudt opkastninger som kræver indlæggelse
Kvalme	Ingen	Let kvalme, men kan spise	Svær kvalme, besvær med at spise og drikke	Kan hverken spise eller drikke	Meget svær kvalme som kræver indlæggelse
Træthed	Ikke træt	Lidt mere træt end vanlig	Moderat træt, vanskeligheder ved at overkomme daglige funktioner	Voldsomt træt, kan lige knapt overkomme daglige gøremål	Invaliderende træt
Væske-ophobning	Ingen	Let væskeophobning, ikke behandlingskrævende	Væskeophobning, kræver vanddrivende medicin	Væskeophobning der influerer på funktionsniveau og ikke afhjælpes af vanddrivende medicin	
Andre bivirkninger (beskriv med få ord)					

Dato: _____

Signatur: _____

Navn – CPR.nr.	Sygehus, afd.
----------------	---------------

Dette skema udfyldes før inklusion i protokol DBCG 07-READ. Kun hvis alle bokse i den markerede søjle afkrydses, er patienten egnet til behandling i henhold til DBCG 07-READ.
 Inden randomisering faxes skemaet til DBCG, fax 35 26 35 25. DBCG foretager randomisering og faxer skemaet tilbage med angivelse af behandlingsregime.

Operation for primær cancer mammae i henhold til DBCG	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Tumors TOP2A status normal	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Co-morbiditetsscore < 3	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Patienten/tumor har 1 af følgende 3 karakteristika: <ul style="list-style-type: none"> • 18-39 år, eller • 40-75 år og tumor ER og PgR negativ, eller • 40-59 år og tumor ER eller PgR positiv med mindst et af følgende karakteristika: Node positiv, tumor > 2 cm, tumor grad II-III, tumor HER2 positiv 	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Rtg. af thorax normal	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Bilirubin, ALAT eller ASAT, alk. fosfatase, kreatinin alle ≤ 2 x ULN	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Leucocytter ≥ 2.5 x / neutrocytter ≥ 1,5 x, trombocytter ≥ 100 x 10 ⁹ /l	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Hvis potentiel fertilitet anvendes antikonception (og der foreligger neg. grav. test)	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Skriftligt informeret samtykke	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nej
Samtidig/tidligere (seneste 5 år) malign sygdom (med undt. af c. in situ cerv. og c cutis)	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja
Tegn på recidiv af sygdommen	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja
Behandling med et ikke-godkendt lægemiddel eller forsøgsmedicin seneste 30 dage ...	<input type="checkbox"/> nej	<input type="checkbox"/> ja

Udfyldes af DBCG Patient nr.: _____ Randomiseret til: <input type="checkbox"/> Regime 1 (EC + Cyklo x 3 → Doc x 3) <input type="checkbox"/> Regime 2 (Doc + Cyklo x 6) Dato: _____	Skemaet udfyldt af: Navn: _____ (BLOKBOGSTAVER) Sign.: _____ Dato: _____
---	--

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
-----------------	---------------

Vejledning:
 Dette Flow Sheet anvendes som afdelingens behandlings- og undersøgelseskema (på denne side) samt registreringskema (på bagsiden). På øverste linie er angivet observationsuge. Herunder anføres de aktuelle datoer. På undersøgelseskemaet er med O angivet de obligatoriske undersøgelser. På registreringskemaet er de obligatoriske undersøgelser markeret ved indrammede felter. Disse felter rummer samtidig de oplysninger, som skal indberettes til DBCG. Tidspunkterne for indberetning til DBCG er angivet øverst på registreringskemaet med en pil.
 Ved indberetning fremsendes en fotokopi af registreringskemaet til:
 DBCG sekretariatet, afsnit 2501, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. Tlf.: 35 38 65 30.
 Alternativt kan skemaet faxes på fax nr.: 35 26 35 25.

År	Uge nr. Dag, md.	0	1	2	3	4	5	6	7	8
		<input type="text"/>								
Inj. cyklofosamid 600 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Inj. epirubicin 90 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Adjuverende strålebehandling ¹⁾										
Tabl. tamoksifen 20 mg dgl. ²⁾										
Trastuzumab ³⁾										
Objektiv us. ⁴⁾		O								
Subjektive klager		O								
Registrering af bivirkninger		O			O			O		
Medicinstatus		O								
Hgb., leuk., neutro., tromb.		O			O			O		
Biokemi		O								
Rtg. thorax		O								
Knoglescintigrafi / rtg. skelet ⁵⁾		O								
UL / CT hepar ⁶⁾		O								
Mammografi ⁷⁾		O								

- 1) Loco-regional strålebehandling gives i henhold til DBCG's retningslinier.
- 2) Hvis tumor er ER/PGR positiv. Starter 3 uger efter sidste serie kemoterapi.
- 3) Hvis tumor er HER 2 positiv. Starter 3 uger efter 3. serie kemoterapi.
- 4) Omfatter undersøgelse med hensyn til recidiv i cicatrice/residuale mamma, modsidig mamma, regionale lymfeknuder.
- 5) Udføres kun, hvis der er knoglesmerter eller hvis alk. fosfatase eller serum-ca er forhøjet. Rtg. af skelet (col. totalis + bækken) udføres, hvis knoglescint. ikke kan udføres, eller hvis knoglescint. er abnorm (abnorme foci).
- 6) Udføres kun, hvis levertal (ASAT/ALAT eller bilirubin eller alk. fosfatase) er forhøjet.
- 7) Gentages i henhold til DBCG's retningslinier.

Evt. bemærkninger.

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
------------------------	----------------------

Vejledning:

Dette Flow Sheet anvendes som afdelingens behandlings- og undersøgelsesskema (på denne side) samt registreringsskema (på bagsiden). På øverste linie er angivet observationsuge. Herunder anføres de aktuelle datoer. På undersøgelsesskemaet er med O angivet de obligatoriske undersøgelser. På registreringsskemaet er de obligatoriske undersøgelser markeret ved indrammede felter. Disse felter rummer samtidig de oplysninger, som skal indberettes til DBCG. Tidspunkterne for indberetning til DBCG er angivet øverst på registreringsskemaet med en pil.

Ved indberetning fremsendes en fotokopi af registreringsskemaet til:

DBCG sekretariatet, afsnit 2501, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. Tlf.: 35 38 65 30.

Alternativt kan skemaet faxes på fax nr.: 35 26 35 25.

År	Uge nr. Dag, md.	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		<input type="text"/>								
Inj. docetaxel 100 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Adjuverende strålebehandling ¹⁾										
Tabl. tamoksifen 20 mg dgl. ²⁾										
Trastuzumab ³⁾										
Objektiv us. ⁴⁾		O								
Subjektive klager										
Registrering af bivirkninger		O			O			O		
Medicinstatus										
Hgb., leuk., neutro., tromb.		O			O			O		
Biokemi										
Rtg. thorax										
Knoglescintigrafi / rtg. skelet ⁵⁾										
UL / CT hepar ⁶⁾										
Mammografi ⁷⁾										

7) Loco-regional strålebehandling gives i henhold til DBCG's retningslinier.

8) Hvis tumor er ER/PGR positiv. Starter 3 uger efter sidste serie kemoterapi.

9) Hvis tumor er HER 2 positiv. Starter 3 uger efter 3. serie kemoterapi.

10) Omfatter undersøgelse med hensyn til recidiv i cicatrice/residuale mamma, modsidig mamma, regionale lymfeknuder.

11) Udføres kun, hvis der er knoglesmerter eller hvis alk. fosfatase eller serum-ca er forhøjet. Rtg. af skelet (col. totalis + bækken) udføres, hvis knoglescint. ikke kan udføres, eller hvis knoglescint. er abnorm (abnorme foci).

12) Udføres kun, hvis levertal (ASAT/ALAT) eller bilirubin eller alk. fosfatase er forhøjet.

13) Gentages i henhold til DBCG's retningslinier.

Evt. bemærkninger.

Navn – CPR. nr.			Dosis-niveau	Epi. + Cyklo. mg/m ²	Doc. + Cyklo. mg/m ²	Doc. mg/m ²			
			0	90 + 600	75 + 600	100			
Højde, cm			Vægt, kg		Overfl., m ²	-1	60 + 500	60 + 500	75
			-2	50 + 400		50 + 400	60		

Tidspunkt for indberetning markeret med pil ↓

År	Uge nr.	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		4. serie			5. serie			6. serie		
<input type="text"/>	<input type="text"/>									
Docetaxel 100 mg/m ² =		mg								
Inj. trastuzumab		Behandling og kontrol i henhold til flow sheet, trastuzumab								
Signatur, læge										
Signatur, sygeplejerske										
Hgb										
Leucocytter (x10 ³ /µl)										
Neutrocytter (x10 ³ /µl)										
Trombocytter (x10 ³ /µl)										
Dosismodifikation ved hæmatologisk toksicitet. • Hvis neutrocytter < 1,5x10 ³ /µl eller trombocytter < 50x10 ³ /µl på planlagt behandlingsdag udsættes næste behandling til værdierne er over dette niveau. Dosis reduceres 1 niveau (node negative) eller videre behandling suppleres med vækstfaktor (node positive). • Samme anbefalinger om dosisreduktion/behandling med vækstfaktorer gælder efter febril neutropeni.							Dosismodifikation ved co-morbiditet. • Ved co-morbiditetsscore på 1-2 startes behandling på niveau ÷ 1			
Recidiv 0 = nej, 1 = ja, 9 = ikke us.										
Slimhindeaffektion 0 - 4										
Diarré 0 - 4										
Muskel- og ledsmerter 0 - 4										
Nervepåvirkning 0 - 4										
Hududslet 0 - 3										
Negleforandringer 0 - 2		Kodning af bivirkninger: se patientdagbog								
Opkastning 0 - 4										
Kvalme 0 - 4										
Træthed 0 - 4										
Vædskeophobning 0 - 3										
Andre (noter i journal) 0 - 4										
Menstruation 0 - 4 se nedenfor										
Kølehandske anvendt 0 = nej, 1 = ja										

Menstruation: 0 = norm.; 1 = menoragi; 2 = oligomen. (interv. øget < 100%); 3 = oligomen. (interv. øget 100-200%); 4 = amen.

- Gradering af ikke hæmatologiske bivirkninger og evt. dosisreduktion, se protokol, side 9-10.
- Dosering ved biokemisk toksicitet: Dosisreduktion på 1 niveau hvis bilirubin er > UNL, transaminaser > 1½ UNL eller alk. fosfatase > 2½ UNL.

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
------------------------	----------------------

Vejledning:

Dette Flow Sheet anvendes som afdelingens behandlings- og undersøgelseskema (på denne side) samt registreringsskema (på bagsiden). På øverste linie er angivet observationsuge. Herunder anføres de aktuelle datoer. På undersøgelseskemaet er med O angivet de obligatoriske undersøgelser. På registreringsskemaet er de obligatoriske undersøgelser markeret ved indrammede felter. Disse felter rummer samtidig de oplysninger, som skal indberettes til DBCG. Tidspunkterne for indberetning til DBCG er angivet øverst på registreringsskemaet med en pil.

Ved indberetning fremsendes en fotokopi af registreringsskemaet til:

DBCG sekretariatet, afsnit 2501, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. Tlf.: 35 38 65 30.

Alternativt kan skemaet faxes på fax nr.: 35 26 35 25.

År	Uge nr. Dag, md.	0	1	2	3	4	5	6	7	8
		<input type="text"/>								
Inj. docetaxel 75 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Inj. cyklofosamid 600 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Adjuverende strålebehandling ¹⁾										
Tabl. tamoksifen 20 mg dgl. ²⁾										
Trastuzumab ³⁾										
Objektiv us. ⁴⁾		<input type="radio"/>								
Subjektive klager		<input type="radio"/>								
Registrering af bivirkninger		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		
Medicinstatus		<input type="radio"/>								
Hgb., leuk., neutro., tromb.		<input type="radio"/>			<input type="radio"/>			<input type="radio"/>		
Biokemi		<input type="radio"/>								
Rtg. thorax		<input type="radio"/>								
Knoglescintigrafi / rtg. skelet ⁵⁾		<input type="radio"/>								
UL / CT hepar ⁶⁾		<input type="radio"/>								
Mammografi ⁷⁾		<input type="radio"/>								

14) Loco-regional strålebehandling gives i henhold til DBCG's retningslinier.

15) Hvis tumor er ER/PGR positiv. Starter 3 uger efter sidste serie kemoterapi.

16) Hvis tumor er HER 2 positiv. Starter 3 uger efter 3. serie kemoterapi.

17) Omfatter undersøgelse med hensyn til recidiv i cikatrice/residuale mamma, modsidig mamma, regionale lymfeknuder.

18) Udføres kun, hvis der er knoglesmerter eller hvis alk. fosfatase eller serum-ca er forhøjet. Rtg. af skelet (col. totalis + bækken) udføres, hvis knoglescint. ikke kan udføres, eller hvis knoglescint. er abnorm (abnorme foci).

19) Udføres kun, hvis levertal (ASAT/ALAT eller bilirubin eller alk. fosfatase) er forhøjet.

7) Gentages i henhold til DBCG's retningslinier.

Evt. bemærkninger.

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
------------------------	----------------------

Vejledning:
 Dette Flow Sheet anvendes som afdelingens behandlings- og undersøgelsesskema (på denne side) samt registreringskema (på bagsiden). På øverste linie er angivet observationsuge. Herunder anføres de aktuelle datoer. På undersøgelseskemaet er med O angivet de obligatoriske undersøgelser. På registreringskemaet er de obligatoriske undersøgelser markeret ved indrammede felter. Disse felter rummer samtidig de oplysninger, som skal indberettes til DBCG. Tidspunkterne for indberetning til DBCG er angivet øverst på registreringskemaet med en pil.
 Ved indberetning fremsendes en fotokopi af registreringskemaet til:
 DBCG sekretariatet, afsnit 2501, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. Tlf.: 35 38 65 30.
 Alternativt kan skemaet faxes på fax nr.: 35 26 35 25.

År	Uge nr. Dag, md.	9	10	11	12	13	14	15	16	17
		<input type="text"/>								
Inj. docetaxel 75 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Inj. cyklofosamid 600 mg/m ² dag 1		<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Adjuverende strålebehandling ¹⁾										
Tabl. tamoksifen 20 mg dgl. ²⁾										
Trastuzumab ³⁾										
Objektiv us. ⁴⁾		O								
Subjektive klager										
Registrering af bivirkninger		O			O			O		
Medicinstatus										
Hgb., leuk., neutro., tromb.		O			O			O		
Biokemi										
Rtg. thorax										
Knoglescintigrafi / rtg. skelet ⁵⁾										
UL / CT hepar ⁶⁾										
Mammografi ⁷⁾										

- 20) Loco-regional strålebehandling gives i henhold til DBCG's retningslinier.
 21) Hvis tumor er ER/PGR positiv. Starter 3 uger efter sidste serie kemoterapi.
 22) Hvis tumor er HER 2 positiv. Starter 3 uger efter 3. serie kemoterapi.
 23) Omfatter undersøgelse med hensyn til recidiv i cicatrice/residuale mamma, modsidig mamma, regionale lymfeknuder.
 24) Udføres kun, hvis der er knoglesmerter eller hvis alk. fosfatase eller serum-ca er forhøjet. Rtg. af skelet (col. totalis + bækken) udføres, hvis knoglescint. ikke kan udføres, eller hvis knoglescint. er abnorm (abnorme foci).
 25) Udføres kun, hvis levertal (ASAT/ALAT) eller bilirubin eller alk. fosfatase) er forhøjet.
 26) Gentages i henhold til DBCG's retningslinier.

Evt. bemærkninger.

Navn – CPR. nr.			Dosis-niveau	Epi. + Cyklo. mg/m ²	Doc. + Cyklo. mg/m ²	Doc. mg/m ²
			0	90 + 600	75 + 600	100
Højde, cm			Vægt, kg		Overfl., m ²	
			-1	60 + 500	60 + 500	75
			-2	50 + 400	50 + 400	60

Tidspunkt for indberetning markeret med pil ↓

År	Uge nr.	Dag, md.	9	10	11	12	13	14	15	16	17
			4. serie			5. serie			6. serie		
Docetaxel 75 mg/m ² =			mg								
Cyklofosamid 600/m ² =			mg								
Inj. trastuzumab			Behandling og kontrol i henhold til flow sheet, trastuzumab								
Signatur, læge											
Signatur, sygeplejerske											
Hgb											
Leucocytter (x10 ³ /μl)											
Neutrocytter (x10 ³ /μl)											
Trombocytter (x10 ³ /μl)											
Dosismodifikation ved hæmatologisk toksicitet. • Hvis neutrocytter < 1,5x10 ³ /μl eller trombocytter < 50x10 ³ /μl på planlagt behandlingsdag udsættes næste behandling til værdierne er over dette niveau. Dosis reduceres 1 niveau (node negative) eller viderebehandling suppleres med vækstfaktor (node positive). • Samme anbefalinger om dosisreduktion/behandling med vækstfaktorer gælder efter febril neutropeni.									Dosismodifikation ved co-morbiditet. • Ved co-morbiditetsscore på 1 - 2 startes behandling på niveau ÷ 1		
Recidiv 0 = nej, 1 = ja, 9 = ikke us.											
Slimhindeaffektion 0 - 4											
Diarré 0 - 4											
Muskel- og ledsmerter 0 - 4											
Nervepåvirkning 0 - 4											
Hududslet 0 - 3											
Negleforandringer 0 - 2											
Opkastning 0 - 4											
Kvalme 0 - 4											
Træthed 0 - 4											
Vædskeophobning 0 - 3											
Andre (noter i journal) 0 - 4											
Menstruation 0 - 4 se nedenfor											
Kølehandske anvendt 0 = nej, 1 = ja											
Menstruation: 0 = norm.; 1 = menoragi; 2 = oligomen. (interv. øget < 100%); 3 = oligomen. (interv. øget 100-200%); 4 = amen.											
• Gradering af ikke hæmatologiske bivirkninger og evt. dosisreduktion, se protokol, side 9-10. • Dosering ved biokemisk toksicitet: Dosisreduktion på 1 niveau hvis bilirubin er > UNL, transaminaser > 1½ UNL eller alk. fosforase > 2½ UNL.											

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
-----------------	---------------

Vejledning:
 Dette Flow Sheet anvendes som afdelingens behandlings- og undersøgelseskema (på denne side) samt registreringsskema (på bagsiden). På øverste linie er angivet observationsuge. Herunder anføres de aktuelle datoer. På undersøgelseskemaet er med O angivet de obligatoriske undersøgelser. På registreringsskemaet er de obligatoriske undersøgelser markeret ved indrammede felter. Disse felter rummer samtidig de oplysninger, som skal indberettes til DBCG. Tidspunkterne for indberetning til DBCG er angivet øverst på registreringsskemaet med en pil.
 Ved indberetning fremsendes en fotokopi af registreringsskemaet til:
 DBCG sekretariatet, afsnit 2501, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. Tlf.: 35 38 65 30.
 Alternativt kan skemaet faxes på fax nr.: 35 26 35 25.

År	Uge nr.	18	21	24	30	48
		Dag, md.				
<input type="text"/>						
Adjuverende strålebehandling ¹⁾						
Tabl. tamoksifen 20 mg dgl. ²⁾						
Objektiv us. ³⁾		○			○	○
Subjektive klager		○			○	○
Registrering af bivirkninger		○			○	○
Medicinstatus		○				○
Hgb., leuk., neutro., tromb.		○				
Biokemi						
Rtg. thorax						
Knoglescintigrafi / rtg. skelet ⁴⁾						
UL / CT hepar ⁵⁾						
Mammografi ⁶⁾						

- 27) Loco-regional strålebehandling gives i henhold til DBCG's retningslinier.
 28) Hvis tumor er ER/PGR positiv. Starter 3 uger efter sidste serie kemoterapi.
 29) Omfatter undersøgelse med hensyn til recidiv i cikatrice/residuale mamma, modsidig mamma, regionale lymfeknuder.
 30) Udføres kun, hvis der er knoglesmerter eller hvis alk. fosfatase eller serum-ca er forhøjet. Rtg. af skelet (col. totalis + bækken) udføres, hvis knoglescint. ikke kan udføres, eller hvis knoglescint. er abnorm (abnorme foci).
 31) Udføres kun, hvis levertal (ASAT/ALAT) eller bilirubin eller alk. fosfatase er forhøjet.
 32) Gentages i henhold til DBCG's retningslinier.

Evt. bemærkninger.

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
-----------------	---------------

Tidspunkt for indberetning markeret med pil ↓

År	<input style="width: 80%;" type="text"/>	Uge nr.	18		21		24		30		48
		Dag, md.									

Adjuverende strålebehandling Nej = 0 1 = ja											
Tamoksifen (mg)											
Signatur, læge											
Signatur, sygeplejerske											
Hgb											
Leucocytter (x10 ³ /μl)											
Neutrocytter (x10 ³ /μl)											
Trombocytter (x10 ³ /μl)											

Recidiv 0 = nej, 1 = ja, 9 = ikke us.											
Slimhindeaffektion 0 - 4											
Diarré 0 - 4											
Muskel- og ledsmerter 0 - 4											
Nervepåvirkning 0 - 4											
Hududslet 0 - 3											
Negleforandringer 0 - 2	Kodning af bivirkninger: se patientdagbog										
Opkastning 0 - 4											
Kvalme 0 - 4											
Træthed 0 - 4											
Vædskeophobning 0 - 3											
Andre (noter i journal) 0 - 4											
Menstruation 0 - 4 se nedenfor											
Kølehandske anvendt 0 = nej, 1 = ja											

Menstruation: 0 = norm.; 1 = menoragi; 2 = oligomen. (interv. øget < 100%); 3 = oligomen. (interv. øget 100-200%); 4 = amen.

• Gradering af ikke hæmatologiske bivirkninger og evt. dosisreduktion, se protokol, side 9-10.

Navn – CPR. nr.	Sygehus, afd.
-----------------	---------------

Vejledning: Dette Flow Sheet anvendes som afdelingens undersøgelseskema samt registreringsskema. Skemaet dækker perioden fra 2. til 10. år efter operationen. I første kolonne er angivet tidspunktet for de objektive undersøgelser. De aktuelle tidspunkter for undersøgelserne samt resultaterne indføres i de næste 2 kolonner. I kolonnen yderst til højre anføres dato for mammografi (uafhængigt af tidspunkt for obj. klin. us.). Ved indberetning fremsendes en fotokopi af skemaet til: DBCG sekretariatet, afsnit 2501, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. Tlf.: 35 38 65 30. Alternativt kan skemaet faxes på fax nr.: 35 26 35 25.

Tidspunkt for objektiv klinisk us. ¹⁾	Dato for undersøgelsen Dag, md., år	Resultat af objektiv klinisk us. ¹⁾ 0 = ÷recidiv 1 = +recidiv 9 = ikke us.	DBCG 2007 Antihormonal behandling (marker med "X") ²⁾				Indberetning til DBCG Dato, signatur	Mammografi Dag, md., år
			Tamoxifen	Aromasin	Femar	Arimidex		
2. år 6. md.								
2. år 12. md.								
3. år 6. md.								
3. år 12. md.								
4. år 6. md.								
4. år 12. md.								
5. år 6. md.								
5. år 12. md.								
6. år 6. md.								
6. år 12. md.								
7. år 6. md.								
7. år 12. md.								
8. år 6. md.								
8. år 12. md.								
9. år 6. md.								
9. år 12. md.								
10. år 6. md.								
10. år 12. md.								

1) Omfatter undersøgelse med hensyn til recidiv i cicatrice/residuale mamma, modsidig mamma, regionære lymfeknuder.
 2) Patienter, som har fået tamoxifen i 2½ - 3½ år, kan tilbydes fortsat behandling med aromasin eller arimidex i 2½ år (til samlet behandlingsvarighed på 5 - 6 år).
 Patienter, som har fået tamoxifen i 4 - 5 år, kan tilbydes behandling med femar i yderligere 2½ år (til samlet behandlingsvarighed på 6½ - 7½ år).

Evt. bemærkninger:

Deltager information

Protokol DBCG 07-READ, dateret 15. oktober 2009.

Et videnskabeligt forsøg med to forskellige kombinationer af kemoterapi til patienter med brystkræft.

Protokoltitel: Randomiseret forsøg med epirubicin plus cyklofosamid efterfulgt af docetaxel overfor docetaxel plus cyklofosamid hos patienter med TOP2A normal tidlig brystkræft.

DBCG 07-READ. Dansk udgave. DBCG's medicinske udvalg/ Version 1.2., 15.oktober 2009.
Forsøget er gennemgået og skriftligt godkendt af Den Videnskabetiske Komité for Region Hovedstaden, journal. H-D-2008-009 og Lægemiddelstyrelsen, journal nr. 2612-3686. Forsøget er omfattet af Datatilsynets generelle tilladelse, journal nr. 2007-58-0015.

Indledning.

Vi henvender os til dig for at spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg med lægemiddelstofferne epirubicin, cyklofosamid og docetaxel, som af Den Danske Lægemiddelstyrelse er godkendte lægemidler til behandling af brystkræft.

Formålet med forsøget er at sammenligne effekten og eventuelle bivirkninger af 4½ måneders kemoterapi med forskellige kombinationer af ovennævnte lægemidler, givet efter operation for brystkræft hos kvinder.

I forsøget vil deltage ca. 1.900 patienter fra 13 hospitalsafdelinger i Danmark. Forsøget udføres af DBCG (Den Danske Brystkræftgruppe), som er en landsdækkende samarbejdsorganisation af samtlige afdelinger i Danmark, ansvarlige for diagnostik og behandling af brystkræft.

I denne information beskriver vi, hvad forsøget går ud på, og hvad deltagelse indebærer for dig. Det er derfor vigtigt, at du læser informationen grundigt igennem. Du er, eventuelt sammen med dine pårørende, blevet informeret mundtligt om forsøget af en læge og får mulighed for at stille spørgsmål. Desuden vil du få den tid, som du har brug for, til at overveje, om du vil deltage i forsøget.

Det er frivilligt at deltage i forsøget.

Det er frivilligt at deltage. Lægen vil forklare dig, hvilke øvrige muligheder der er for behandling. Du kan på et hvert tidspunkt trække dit samtykke tilbage og udgå af det videre forløb uden begrundelse. Du skal blot give besked til lægen eller til en anden person blandt personalet på afdelingen. Uanset om du siger ja, nej eller fortryder senere, vil du få den bedst mulige behandling af sygdommen her i afdelingen.

Medicinsk behandling af brystkræft efter operation.

Du har nu overstået operationen for brystkræft. Selv om hele svulsten er fjernet ved operationen, er der alligevel i nogle tilfælde en risiko for, at enkelte kræftceller kan være efterladt i kroppen. Vi vil derfor tilbyde dig medicinsk behandling, som kan forhindre, at disse kræftceller begynder at vokse og danner nye kræftsvulster på et senere tidspunkt.

Kemoterapi.

Der findes mange forskellige former for kemoterapi, som virker ved at slå celler ihjel, når cellerne deler sig. Kræftceller deler sig hurtigt og er derfor særligt følsomme for kemoterapi. Normale celler deler sig langsommere og påvirkes derfor i mindre grad af kemoterapi. Alligevel er der ofte bivirkninger ved kemoterapi. For at øge virkningen af kemoterapien gives ofte flere stoffer i kombination. Blandt de forskellige kendte kemoterapistoffer anses epirubicin, cyklofosamid og docetaxel for at være blandt de mest effektive til behandling af brystkræft.

Baggrunden for forsøget.

Når en kræftsvulst dannes, skyldes det flere fejl i den normale celledivisionsmateriale (gener), og forsøg med medicinsk behandling tyder på, at effekten af behandlingen afhænger af hvilke gener, der er berørt i den enkelte kræftsvulst. Nogle kræftceller kan således være følsomme for én form for kemoterapi og andre kræftceller for en anden form.

Tidligere undersøgelser har vist, at cellernes indhold af genet TOP2A er sammenfaldende med effekten af stoffet epirubicin. Hvis der er forhøjet indhold af genet, er virkningen af epirubicin særlig god. Hvis der er normalt indhold virker epirubicin også, men muligvis kan det i disse tilfælde være en fordel at anvende en anden type kemoterapi end epirubicin.

Hos dig har undersøgelser vist, at indholdet af TOP2A er normalt.

Hvad går forsøget ud på?

Forsøget går ud på, hos patienter, hvor indholdet af genet TOP2A i kræftsvulsten er normalt, at sammenligne 2 forskellige kombinationer af de mest effektive kemoterapistoffer, hvoraf den ene kombination omfatter epirubicin, mens den anden kombination ikke omfatter epirubicin, med hensyn til:

- nedsættelse af risikoen for tilbagefald af sygdommen
- eventuelle bivirkninger.

Hvorledes foregår forsøget?

Hvis du indvilliger i at indgå i forsøget, vil det, ved lodstrækning (såkaldt randomisering) foretaget af en computer, blive afgjort, hvilken af de 2 behandlinger du skal have (med lige stor chance for hver behandling):

- enten kombination af epirubicin og cyklofosamid, givet hver 3. uge, i alt 3 gange efterfulgt af docetaxel givet hver 3. uge, i alt 3 gange,
- eller en kombination af cyklofosamid og docetaxel givet hver 3. uge, i alt 6 gange.

Forsøget er åbent. Det vil sige, at både du og personalet bliver bekendt med, hvilken behandling du får.

Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget, vil du blive tilbudt afdelingens standardbehandling, som er kombinationen af epirubicin og cyklofosamid givet 3 gange efterfulgt af docetaxel givet 3 gange.

Hvordan gives behandlingen?

Behandlingen gives som en indsprøjtning i en blodåre. Samlet tager behandlingen ofte mellem en halv og en hel dag. Behandlingen gentages hver 3. uge, i alt 6 gange.

Hvorledes følges behandlingen?

Deltagelse i forsøget medfører ikke ekstra kontroller eller undersøgelser i forhold til dem, vi rutinemæssigt tilbyder.

Det første besøg her i afdelingen omfatter journaloptagelse med gennemgang af dine eventuelle tidligere og nuværende sygdomme, herunder hvilken medicin du har været eller er i behandling med.

Under behandlingen vil der forud for 2. til 6. gang kemoterapi blive taget en blodprøve for at vurdere kemoterapiens virkning på dannelsen af blodceller. Vi vil også spørge, om der har været bivirkninger af behandlingen. Hvis dannelsen af blodlegemer påvirkes, eller hvis der optræder andre bivirkninger, kan der blive tale om at nedsætte dosis af kemoterapien.

Under og efter behandlingen vil vi tilbyde dig regelmæssig kontrol i afdelingen, ved første og fjerde behandling, tre uger efter sidste behandling og 9 samt 12 måneder efter behandlingens start. År to til fem hvert halve år og årligt i yderligere 5 år til en samlet varighed på 10 år. Ved disse kontroller vil du få lejlighed til at stille spørgsmål af betydning for din tidligere sygdom.

Hvis du får nye symptomer, vil vi opfordre dig til at kontakte os, så vi kan tale med dig herom og eventuelt foreslå yderligere undersøgelser. Du skal selv være opmærksom på nyopståede smerter, hoste, åndenød og nyopståede knuder omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst.

Hvilke bivirkninger kan optræde.

Celler, som deler sig, er følsomme for kemoterapi. Det er derfor kemoterapien virker mod kræftceller. Men også kroppens raske celler hæmmes i nogle tilfælde. Det drejer sig især om celler i hårsække, i tarm og slimhinder samt de celler i knoglemarven, som danner blodlegemer.

Efter behandlingen kan der i de første døgn komme bivirkninger i form af almen utilpashed, kvalme, opkastning, diarre og hos enkelte irritation af slimhinder i øjne og mund. De fleste af disse bivirkninger kan lattes med medicin.

Endvidere kan der hos nogle, på grund af hæmningen af dannelsen af blodlegemer, specielt de hvide blodlegemer, være en øget risiko for infektioner ca. 1 - 2 uger efter, at der er givet kemoterapi. For at mindske risikoen for infektioner gives medicin (G-CSF, granulocyte-colony stimulating factor), der stimulerer dannelsen af hvide blodlegemer. Medicinen gives som tillæg i forbindelse med docetaxel behandlingen. Hvis du får feber (over 38,5 grader), skal du derfor, uanset tidspunkt på døgnnet, henvende dig til afdelingen. Der vil herefter blive taget stilling til, om der skal foretages yderligere undersøgelser, og om der eventuelt skal gives antibiotika. Der vil også blive taget stilling til, om der eventuelt i tilslutning til den efterfølgende kemoterapi skal gives medicin, som fremmer nydannelsen af hvide blodlegemer.

Hos kvinder før overgangsalderen kan behandlingens indvirkning på hormonbalancen betyde, at menstruationerne bliver uregelmæssige, eller at de ophører. Hvis de ophører under behandlingen, vil de i nogle tilfælde, specielt hos yngre kvinder, komme igen et stykke tid efter at behandlingen er afsluttet. Hvis de ophører helt, betyder det, at overgangsalderen indtræder.

I tilslutning til overgangsalderen kan der hos nogle opstå forskellige, som regel forbigående, symptomer på grund af den ændrede hormonbalance. Hyppigst ses hedeture, humørsvingninger og ledsmerter.

Kemoterapi medfører hårtab, og næsten alle vil i en periode have behov for paryk. For alle gælder, at håret vokser ud igen, når behandlingen er afsluttet.

Hos enkelte patienter, som af anden årsag er behandlet med meget store mængder af epirubicin, kan der opstå en svækkelse af hjertemusklen. Den mængde epirubicin, der bliver givet ved efterbehandlingen af brystkræft, er imidlertid langt mindre, og risikoen for svækkelse af hjertet er derfor meget ringe.

Hvis epirubicin ved indsprøjtningen siver ud gennem blodåren, kan det forårsage beskadigelse af det omgivende væv. Det er derfor vigtigt, at indsprøjtningen gives i en åre med god blodgennemstrømning.

Endvidere kan der ved behandling med docetaxel i sjældne tilfælde opstå overfølsomhedsreaktion med hudkløe, åndenød samt fald i blodtrykket. For at forebygge disse bivirkninger bliver der givet tabletter med binyrebarkhormon før hver behandling. Hvis de alligevel optræder, vil der blive givet speciel medicin mod overfølsomhedsreaktionen.

Der kan ligeledes komme negleforandringer og nedsat følesans i hænder og fødder samt væskeophobninger i kroppen.

Andre bivirkninger kan evt. optræde, og hvis det sker, vil vi forsøge at behandle og lindre dem bedst muligt.

Der er ikke observeret langtidsbivirkninger af denne form for kemoterapi.

Afhængigt af graden af eventuelle bivirkninger vil der, hver gang der igen skal gives kemoterapi, blive taget stilling til, om dosis af kemoterapien skal nedsættes.

Kræver behandlingen særlige forholdsregler?

Nej, det gør den ikke. Når man overholder almindelige hygiejniske forholdsregler, kan man omgås familie og venner normalt.

Du må ikke være bloddonor, mens du deltager i forsøget.

Kvinder, der kan blive gravide, skal anvende sikker svangerskabsforebyggelse (fx spiral).

Er der fordele eller ulemper ved at deltage i forsøget?

Begge behandlinger givet i dette forsøg er i overensstemmelse med internationale anbefalinger. Deltagelse i forsøget vil ikke medføre ekstra besøg i afdelingen eller ekstra undersøgelser eller blodprøver. Deltagelse i forsøget forventes ikke at give specielle medicinske fordele, men heller ikke medicinske ulemper. Forsøget forventes at give vigtige oplysninger om behandling af den type brystkræft, som du lider af, og den viden kan komme andre patienter til gode.

Kan forsøget blive stoppet før tid?

Lægen kan lade dig udgå af forsøget, hvis han/hun skønner, at det er til dit eget bedste. Dette gælder også, selv om det skulle være imod din egen vilje. Hvis brystkræften vender tilbage, eller du ikke tåler behandlingen, vil du af sikkerhedsmæssige grunde straks udgå af forsøget. Herefter vil du i samråd med lægen blive sat i anden medicinsk behandling.

Endvidere har DBCG eller myndighederne ret til at afslutte før det planlagte tidspunkt, så længe du bliver informeret om årsagen hertil.

Hvem kan få oplysninger om din journal?

Repræsentanter fra DBCG vil under fortrolighed få adgang til oplysninger i din journal. Dette er for at sikre, at oplysninger, der bliver indsamlet, dels er korrekte og dels bliver indhentet forsvarligt. Det samme gælder for personer fra den Videnskabsetiske Komité, Lægemiddelstyrelsen, Datatilsynet samt eventuelt udenlandske sundhedsmyndigheder. Dit samtykke til dette er nødvendigt, og du bedes derfor underskrive vedlagte fuldmagt, som gælder i 15 år.

Alle oplysninger vil blive behandlet fortroligt. Din anonymitet vil blive sikret således, at ingen oplysninger vil kunne føres tilbage til den enkelte deltager ved offentliggørelse af resultaterne.

Vil din egen læge blive informeret om forsøget?

Din egen læge vil, hvis du ønsker det, blive orienteret om din deltagelse i forsøget.

Hvordan betales det videnskabelige forsøg?

Udgifterne til kemoterapien, der gives som led i det videnskabelige forsøg, betales af afdelingen. Til delvis dækning af meromkostningerne, forbundne med forsøget, har afdelingen modtaget økonomisk støtte fra medicinalfirmaet Sanofi Aventis på i alt kr. 9.000,- medens den danske brystkræftgruppe har modtaget kr. 1.000,- for hver patients deltagelse. Pengene indsættes på afdelingens forskningskonto, som administreres af hospitalet. Det deltagende personale har ingen økonomiske interesser i forsøget.

Er det muligt at foraktindsigt?

Ja, du har mulighed for at få aktindsigt. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget (i henhold til bestemmelserne i offentlighedslovgivningen).

Hvordan kan du klage og/eller søge erstatning?

Du har mulighed for at klage over behandlingen og søge erstatning, hvis der opstår skader i forbindelse med forsøget. I de fleste tilfælde skal klagen sendes til Patientklagenævnet. Hvis du ønsker at søge erstatning, skal du sende en ansøgning til Patientforsikringen. Lægen vil hjælpe dig med vejledning.

Ved underskrivelse af samtykkeerklæringen fraskriver du dig ikke nogen lovmæssige rettigheder, du ellers ville have haft som deltager i videnskabeligt forsøg. Se også vedlagte skrivelse "Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt", der er udarbejdet af Den Centrale Videnskabetiske Komité.

Anden behandling, som du eventuelt vil blive tilbudt, uanset om du deltager i forsøget eller ej.

Strålebehandling.

Når du har overstået kemoterapien, vil du, hvis du har fået foretaget brystbevarende operation, eller hvis sygdommen på operationstidspunktet havde bredt sig til lymfeknuder i armhulen, eller hvis svulsten i brystet var større end 5cm, yderligere også få tilbudt strålebehandling mod brystvæggen eller brystet, i alt 24 eller 29 gange. Strålebehandlingen gives først, når kemoterapien er afsluttet. Du vil senere, eller når som helst du ønsker det, få yderligere information om strålebehandlingen.

Anden medicinsk behandling.

Der findes andre former for medicinsk behandling end kemoterapi, som kan bidrage til at nedsætte risikoen for at sygdommen blusser op igen. Det drejer sig om antiøstrogenbehandling samt behandling med antistoffet trastuzumab.

Hvorvidt disse behandlinger tilbydes som supplement til kemoterapien afhænger af resultatet af rutinemæssige undersøgelser, der er blevet foretaget på svulstvævet, som blev fjernet ved operationen. Hvis disse viste, at kræftcellerne var specielt følsomme for det kvindelige kønshormon, østrogen, det vil sige svulsten er såkaldt hormonreceptor positiv, tilbydes behandling med anti-østrogen.

Hvis undersøgelserne viste, at kræftcellerne havde et højt indhold af et specielt gen, HER2, det vil sige at svulsten er såkaldt HER2 positiv, tilbydes endvidere behandling med trastuzumab.

Hvis der skal gives antiøstrogenbehandling, vil denne blive påbegyndt 3 uger efter, at sidste kemoterapi er givet. Denne behandling gives som tabletter, i alt 5 år. Du vil senere, eller når som helst du ønsker det, modtage yderligere mundtlig og skriftlig information herom.

Hvis der skal gives behandling med trastuzumab, påbegyndes denne samtidig med fjerde kemoterapi, det vil sige ca. 12 uger efter, at kemoterapien er startet. Denne behandling gives som indsprøjtning i en blodåre hver 3. uge, i alt 1 år. Du vil senere, eller når som helst du ønsker det, modtage yderligere mundtlig og skriftlig information herom.

Vævsprøver.

Der er allerede foretaget forskellige rutinemæssige undersøgelser på kræftknuden, som blev fjernet ved operationen, med de formål at fastslå knudens karakter og knudens TOP2A status, hormonreceptor status og HER2 status, for hermed at tilrettelægge den optimale behandling til dig. Der vil endvidere, på eventuelt overskydende væv, senere blive foretaget videnskabelige undersø-

gelses med det formål yderligere at kunne forbedre tilrettelæggelsen af behandlingen til fremtidige patienter. Biologisk materiale der opbevares i Danmark, kan kun anvendes i et nyt forskningsprojekt med tilladelse fra en videnskabsetisk komite.

Alle oplysninger fra disse videnskabelige undersøgelser vil blive behandlet fortroligt. Din anonymitet vil blive sikret således, at ingen oplysninger vil kunne føres tilbage til den enkelte ved offentliggørelse af resultaterne.

Samtykke og fuldmagt

Protokol DBCG 07-READ, dateret 15. oktober 2009.
Et videnskabeligt forsøg med to forskellige kombinationer af kemoterapi
til patienter med brystkræft.

Protokoltitel: Randomiseret forsøg med epirubicin plus cyklofosamid efterfulgt af docetaxel overfor docetaxel plus cyklofosamid hos patienter med TOP2A normal tidlig brystkræft.

Undertegnede

Navn:
(Evt. patient label)

Fødselsdato:
(Evt. patient label)

Erklærer:

- at jeg er indforstået med at deltage i ovennævnte forsøg,
- at jeg er blevet grundigt informeret om forsøget både mundtligt og skriftligt,
- at jeg har modtaget en kopi af deltagerinformationen og samtykkeerklæringen,
- at mine rettigheder er blevet tydeligt forklaret for mig,
- at jeg er indforstået med at det biologisk materiale der blev udtaget ved min operation for brystkræft opbevares mhp. fremtidig forskning,
- at jeg giver fuldmagt til, at min patientjournal kan blive set af en medarbejder fra DBCG, Lægemiddelstyrelsen, Den Videnskabetiske Komité, Datatilsynet eller tilsvarende udenlandske myndigheder i indtil 15 år efter afslutning (jf. Sundhedsloven af 24. juni 2005, lov nr. 546).

Min deltagelse er fuldstændig frivillig. Jeg har mulighed for både mundtligt og skriftligt at trække mit samtykke tilbage på et hvilket som helst tidspunkt uden at skulle give nogen forklaring på dette. Dette vil ikke påvirke mit tilhørsforhold til min behandlende læge.

Dato: (skrives af deltager)

Deltagers underskrift:

Dato: (skrives af lægen)

Informerende læges navn:

Informerende læges underskrift:

Til deltagere i biomedicinske forskningsprojekter

Slotsholmegade 12
DK-1216 København K
Tel +45 3395 5626
Fax +45 3395 5635
cvk@im.dk
www.cvk.im.dk

**Dine rettigheder som forsøgsperson i
et biomedicinsk forskningsprojekt.**

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at :

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kun kan ske efter, at du har fået både skriftlig og mundtlig information om forskningsprojektet og underskrevet samtykkeerklæringen,
- du til enhver tid mundtligt, skriftligt eller ved anden klar tilkendegivelse kan trække dit samtykke til deltagelse tilbage og udtræde af forskningsprojektet. Såfremt du trækker dit samtykke tilbage påvirker dette ikke din ret til nuværende eller fremtidig behandling eller andre rettigheder, som du måtte have,
- du har ret til at tage et familiemedlem, en ven eller en bekendt med til informationssamtalen,
- du har ret til betænkningstid, før du underskriver samtykkeerklæringen
- oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger om dig, som fremkommer i forbindelse med forskningsprojektet, er omfattet af tavshedspligt,
- opbevaringen af oplysninger om dig, herunder oplysninger i væv, blodprøver, der hidrører fra dig, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og lov om patienters retsstilling
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser herom. Det vil sige, at du kan få adgang til at se alle papirer vedrørende din deltagelse i forsøget, bortset fra de dele, som indeholder forretningshemmeligheder eller fortrolige oplysninger om andre.
- der er klageadgang, muligheder for erstatning efter patientforsikringsloven eller lov om erstatning for lægemiddelskader samt den kompensation ved skader som følge af forskningsprojektet.

(Ovenstående tillæg er udgivet af Den Centrale Videnskabetiske komité og skal vedhæftes den skriftlige information om det biomedicinske forskningsprojekt)

DBCG 07-READ

Lægmandsresumé

Forsøgets titel

Randomiseret forsøg med epirubicin plus cyklofosamid efterfulgt af docetaxel overfor docetaxel plus cyklofosamid hos patienter med *TOP2A* normal tidlig brystkræft.

Formål

At undersøge om kemoterapi til patienter med brystkræft kan skræddersys på baggrund af at der i patientens tumor er et normalt antal kopier af *TOP2A* genet

Metode

Forsøgsdeltagere med tidlig brystkræft og *TOP2A* normal tumor bliver inddelt i to lige store grupper ved lodtrækning foretaget af en computer i DBCG's sekretariat.

Gruppe 1 modtager kemoterapi med stofferne cyklofosamid og docetaxel medens

Gruppe 2 først modtager kemoterapi med stofferne cyklofosamid og epirubicin og derefter med docetaxel.

Hovedendemålet er levetid uden tilbagefald af brystkræft og desuden sammenlignes den totale levetid for de to grupper. I tillæg undersøges om ændringer i andre gener (mutationer og antal genkopier) eller proteiner har betydning for levetiden eller levetid uden tilbagefald.

Baggrund

Mellem 1990 og 1998 deltog 980 danske kvinder i et lodtrækningsforsøg som blev koordineret af den danske brystkræftgruppe (DBCG). Forsøget viste, at kemoterapi der indeholder stoffet epirubicin i gennemsnit er mere effektivt end den daværende standardbehandling. Det samme blev vist af andre forskergrupper, og siden er der internationalt opnået konsensus om at kemoterapi til patienter med brystkræft bør omfatte epirubicin eller et lignende stof.

Vi ved at epirubicin hæmmer et enzym der har en vigtig funktion under celledelingen i både kræftceller og raske celler. Enzymet er ustabil og kun tilstede kortvarigt under celledelingen, men vi kunne vise at der i tumorerne hos mere 20% af patienter enten var for få eller for mange kopier af det gen (*TOP2A*) som koder for enzymet. Vi kunne endvidere sandsynliggøre at det kun var patienter der havde ændringer i *TOP2A* som opnåede en særlig gunstig effekt af epirubicin. Patienter med *TOP2A* normale tumorer havde derimod samme effekt af kemoterapi med og uden epirubicin. Vi ønsker derfor nu at afklare om seks behandlinger med docetaxel, en nyere og effektivt frem for kemoterapi, er mere effektivt end tre serier epirubicin efterfulgt af tre serier docetaxel.

Bivirkninger, risici og ulemper

Den kemoterapi der gives udenfor forsøget indeholder cyklofosamid, epirubicin og docetaxel, og samme form for kemoterapi anvendes i forsøgets kontrolarm. Patienter i den eksperimentelle arm undgår epirubicin, der har sjældne men alvorlige bivirkninger i form af påvirkning af hjertefunktionen og vævskader når kemoterapien kommer udenfor blodårerne. Hvis epirubicin mod forventning har en betydning hos patienter med *TOP2A*

normale tumorer, vil dette dog kunne føre til en ringere sygdomsfri og samlet overlevelse hos patienter der modtager den eksperimentelle kemoterapi.

Forsøgspersoner

Det planlægges at inkludere 1932 patienter med brystkræft fra Danmark og Island mellem 1. februar 2008 og 31. januar 2011. Patienterne modtager kemoterapi i 6 måneder og følges derefter i yderligere 9½ år. Ud fra sygehistorien, typen af brystkræft og behovet for behandling afgør den behandlende læge om patienten kan indgå i forsøget. Forsøgsprotokollen indeholder en nøje specifikation af ind- og eksklusionskriterier.

Deltagelse i forsøget sker kun efter mundtlig og skriftlig samtykke efter forudgående mundtlig og skriftlig information. Der er udarbejdet en skriftlig information og samtykkeerklæring som skal benyttes.

Der indsamles tumurvæv fra forsøgspersonerne og der fremstilles multiblokke der indeholder væv fra 20-40 forsøgspersoner. Multiblokkene arkiveres i DBCG's forskningsbiobank når de forudbestemte vævsanalyser er udført. Etisk komite skal ansøges og DBCG's statutter skal følges hvis det senere ønskes at anvende multiblokkene til forskning.

Økonomiske forhold

Forsøget er udtænkt og planlagt af danske kræftlæger der samarbejder via den danske brystkræftgruppe (DBCG). DBCG's sekretariat bestyrer database og DBCG forestår randomisering, indsamling af data og udarbejdelse af forsøgsrapporten.

Finansiel støtte er opnået fra *Fonden til fremme af klinisk eksperimentel cancerforskning specielt vedrørende cancer mammae* og lægemiddelfirmaet *Sanofi-Aventis* (Bilag 12). Støtten er dog begrænset og information og behandling sker derfor indenfor deltagerne afdelingers rammer.

I tillæg har Dako A/S givet tilsagn om en 50% rabat på utensilier der anvendes som led i TOP2A analyser der udføres som led i forsøget.

Videnskabetisk redegørelse

I forsøget anvendes der to typer af kemoterapi, og de to typer er formentlig lige effektive når TOP2A status i tumoren ikke er kendt. Det er dog kun patienter med TOP2A normale tumorer som kan indgå i forsøget og disse patienter har muligvis kun en moderat effekt kemoterapi med epirubicin.

Der bliver ikke taget ekstra prøver men der udføres supplerende tests på det kræftvæv der fjernes i forbindelse med deltagerens operation for brystkræft. Operation, strålebehandling, antihormonbehandling og trastuzumab gives upåagtet af en evt. deltagelse i forsøget. Der foretages en nøje registrering af bivirkninger hos patienter der deltager i forsøget, og dette kan være til ulempe for patienten.

DBCG 07-READ

Økonomi og finansielle aftaler

Sponsor

DBCG er sponsor for DBCG 07-READ. Forsøget er initieret af DBCG's medicinske udvalg og godkendt af DBCG's forretningsudvalg. DBCG's sekretariat bestyrer forsøgsdatabase og DBCG forestår randomisering, indsamling af data og udarbejdelse af forsøgsrapporten.

Forsøgsansvarlig

Overlæge ph.d. Bent Ejlertsen er hovedansvarlig (principal investigator) for DBCG 07-READ.

Økonomi

DBCG 07-READ er kun i mindre grad eksternt finansieret, og patienterne informeres og behandles indenfor de deltagende afdelingers rammerne.

Fra en almennyttig fond og fra lægemiddelfirmaet Sanofi-Aventis er givet tilsagn om en begrænset finansiell støtte til ekstra laboratoriearbejde, indsamling og behandling af data samt afrapportering af forsøget.

Finansiell støtte fås således fra:

1. *Fonden til fremme af klinisk eksperimentel cancerforskning specielt vedrørende cancer mammae* der har bevilliget:
 - 3.396.000 kr til patologiafdelingerne mhp. TOP2A analyser
2. Lægemiddelfirmaet *Sanofi-Aventis*, der har bevilliget
 - 250.000 kr der er udbetalt til DBCG sekretariatet mhp. udarbejdelse af forsøgsmateriale og oprettelse af databasen
 - 17.388.000 til de behandlende onkologiske afdelinger til aflønning af projektsygeplejersker, forsendelse af arkiveret tumorvæv og administration. Beløbet svarer til 9.000 kr per patient der deltager i forsøget.
 - 1.932.000 kr til DBCG sekretariatet til kontrol og indtastning af data. Beløbet svarer til 1.000 kr per patient der deltager i forsøget
 - 250.000 kr som ved forsøgets afslutning betales til DBCG sekretariatet mhp. dataanalyse og udarbejdelse af forsøgsrapporten

Totalt er der tilsagn om støtte på kr 23.216.000.

I tillæg har Dako A/S givet tilsagn om en 50% rabat på utensilier der anvendes ved de TOP2A analyser der udføres som led i forsøget.

