

DBCG

Danish Breast Cancer Cooperative Group

DBCG (Sponsor)	Protokol nr.	Godkendelse
• Forretningsudvalg	DBCG 07-REAL	19.06.2006
• Medicinsk udvalg		27.11.2006

Godkendelser	J.nr.	Dato
Etisk komite	H-C-2008-129	04.02.2009
Datatilsyn	2007-58-0015	
Lægemiddelstyrelse	2612-3912	18.12.2008
EUDRACT	2008-005067-33	
ClinicalTrials.gov	NCT/0090853	26.05.2009

Version	Betegnelse	Dato
Udkast	REAL	10.11.2006
Endelig protokol	REAL nr. 1	04.02.2009
Ændring 1	REAL nr. 2	14.07.2009
Ændring 2	REAL nr. 3	10.10.2010

REAL: Randomized trial of endocrine therapy against locoregional therapy first. A DBCG trial in postmenopausal patients sixty years or older with operable estrogen receptor positive tumors larger than 1 cm.

DBCG 07-REAL

Et åbent forsøg med randomisering til primær versus postoperativ endokrin terapi hos patienter 60 år eller ældre med østrogen receptor ($\geq 10\%$) positiv brystkræft og tumor større end 1 cm.

Kontakt og adresser

Funktion	Kontakt	Adresse
Randomisering		
DBCG sekretariatet	dbcg@dbcg.dk Tlf. 35386530, fax: 35263525	DBCG sekretariatet Strandboulevarden 47 2100 København Ø
Styregruppe		
DBCG	Henning Mouridsen mou@dbcg.dk Tlf: 35253422	DBCG sekretariatet Strandboulevarden 47 2100 København Ø
	Susanne Møller sm@dbcg.dk Tlf: 35386530	DBCG sekretariatet Strandboulevarden 47 2100 København Ø
Medicinsk udvalg	Bent Ejlersen bent.ejlertsen@rh.regionh.dk Tlf. 35455088, fax 35456966	Onkologisk Klinik 4262 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9 2100 København Ø
Kirurgisk udvalg	Peer Christiansen peerchri@rm.dk Tlf:89497508	Kirurgisk afdeling P Århus Sygehus, Tage Hansens Gade 2, 8000 Århus
Patologiudvalget	Birgitte Bruun Rasmussen bibrra01@heh.regionh.dk Tlf. 44884488, fax 44883711	Patologiafdelingen Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75 2730 Herlev
Translationsudvalg	Jens Overgaard jens@oncology.dk Tlf. 45 8949 2629	Afd. for eksperimentel onkologi Nørrebrogade 44, bygning 5 Århus Universitetshospital
Centrale laboratorier		
Frosset tumorvæv	Anne Vibeke Lænkholm anne-vibeke.laenkholm@rh.regionh.dk Tlf.35455448, fax 35455445	Patologiafdelingen Rigshospitalet, Frederik V's vej 11, 4.sal 2100 København Ø
Paraffin blokke	Birgitte Bruun Rasmussen bibrra01@heh.regionh.dk Tlf. 44884488, fax 44883711	Patologiafdelingen Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75 2730 Herlev
Blodprøver	Finn Cilius Nielsen finn.cilius.nielsen@rh.regionh.dk Tlf. 35454312, fax 35454160	Klinisk biokemisk afd. KB 3011 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9 2100 København Ø
PET scanning	Jesper Graff jesper.graff@hvh.regionh.dk Tlf. 36323632, fax. 36323750	Klinisk Fysiologisk & Nuklearmedicinsk afd. Hvidovre Hospital, Kettegård Allé 30 2650 Hvidovre

Behandlingscentre

Institution	Investigator	Adresse
1301	Niels Kroman niels.kroman@rh.regionh.dk	Mammakirurgisk afd. 3104, Rigshospitalet Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
1301	Ulla Brix Tange ulla.brix.tange@rh.regionh.dk	Onkologisk klinik 4262, Rigshospitalet Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
4001	Ditte Nielsen ditte.hygum.nielsen@boh.regionh.dk	MKO, Bornholms Hospital Ullasvej 8, 3700 Rønne
1516	Hanne Galatius hgalatius@heh.regionh.dk	Brystkirurgisk afd. F, Herlev Hospital Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev
1516	Marianne Ryberg mary@heh.regionh.dk	Onkologisk afd., Herlev Hospital Herlev Ringvej, 2730 Herlev
2001	Eva Harder ehfr@nohh.regionh.dk	Onkologisk Klinik, Hillerød Hospital Helsevej 2, 3400 Hillerød
3004	Bo Grundtmann bqd@regionsjaelland.dk	Mammakirurgisk afd., Ringsted Sygehus Bøllingsvej 30, 4100 Ringsted
2501	Peter Michael Vestlev pmv@regionsjaelland.dk	Onkologisk ambulatorium, Sygehus Øst Køgevej 7 – 13, 4000 Roskilde
3501	Preben Philip peph@regionsjaelland.dk	Onkologisk ambulatorium, Sygehus Syd Herlufsvænge 14, 4700 Næstved
4202	Katrine Søe katrine.soe@ouh.regionsyddanmark.dk	Brystkirurgisk Center, OUH Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
4202	Marianne Ewertz Kvistgaard marianne.ewertz@ouh.regionsyddanmark.dk	Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
5001	Jürgen Handler juergen.handler@shs.regionsyddanmark.dk	Brystcenter, Sygehus Sønderjylland Egelund 10, 6200 Åbenrå
5004	Lene Adrian lene.adrian@shs.regionsyddanmark.dk	Onkologisk amb., Sygehus Sønderjylland Sydvang 1, 6400 Sønderborg
5501	Nils Ryegaard Rasmussen nils.ryegaard.rasmussen@svs.regionsyddanmark.dk	Kirurgisk Klinik, Sydvestjysk Sygehus Finsengade 35, 6700 Esbjerg.
5501	Brita Bjerregaard Jensen brita.bjerregaard@svs.regionsyddanmark.dk	Onkologisk afd., Sydvestjysk Sygehus Finsengade 35, 6700 Esbjerg.
6008	Peter Wamberg peter.arne.wamberg@slb.regionsyddanmark.dk	Mammaamb., Vejle Sygehus Kabeltoft 25, 7100 Vejle
6008	Erik Jacobsen erik.hugger.jakobsen@slb.regionsyddanmark.dk	Onkologisk afd., Vejle Sygehus Kabeltoft 25, 7100 Vejle
6501	Joan Ravnsbæk joan.ravnsbaek@.rm.dk	Kirurgisk afd., Regionshospitalet Holstebro Lægårdsvej 16, 7500 Holstebro
6502	Knud Aage Møller knumoe@rm.dk	Onkologisk amb., Regionshospitalet Herning Gl. Landevej 61, 7400 Herning
7004	Peer Christiansen peer.chri@rm.dk	Kirurgisk afdeling P, Århus Sygehus Tage Erlandsens 2, 8000 Århus C
7005	Ute Hoyer ute.hoyer@rm.dk	Organkirurgi, Regionshospitalet Randers Skovlyvej 1, 8930 Randers NØ
7003	Inger Højris ingeho@rm.dk	Onkologisk afd. D, Århus Sygehus Nørrebrogade 44, 8000 Århus C
7601	Helle Hvid helle.hvid@viborg.rm.dk	Mammakirurgisk afsnit, Regionshospitalet Heibergs Allé 4, 8800 Viborg
7601	Vera Haahr vera.haahr@viborg.rm.dk	Onkologisk amb., Regionshospitalet Viborg Heibergs Allé 4, 8800 Viborg
8001	Jens Peter Garne jpg@rn.dk	Mammakirurgisk klinik, Ålborg Sygehus Hobrovej 18-22, 9000 Ålborg
8001	Lars Stenbygaard laes@rn.dk	Onkologisk afdeling, Ålborg Sygehus Hobrovej 18-22, 9000 Ålborg
8003	Birgitte Gregersen	Mammakirurgisk klinik, Hjørring Sygehus,

birgitte.gregersen@rn.dk

Bispensgade 37, 9800 Hjørring

Forskningslaboratorier

Institution	Kontakt	Adresse
Herlev Hospital	Birgitte Bruun Rasmussen bibrra01@heh.regionh.dk Tlf. 44884488, fax 44883711	Patologifdelingen Herlev Hospital Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev
Kræftens Bekæmpelse	Anne E. Lykkesfeldt al@cancer.dk Tlf. 35257500	Afd. for Brystkræft Kræftens Bekæmpelse Strandboulevarden 49, 2100 København Ø
Odense Universitetshospital	Torben A. Kruse torben.kruse@ouh.regionsyddanmark.dk Tlf. 65411963, fax 65411911	Afd. for biokemi, farmakologi og genetik Odense Universitetshospital Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C.
Københavns Universitet	Nils Brünner nbr@kvl.dk Tlf. 35333130, fax 35332079	Sektion for biomedicin, Veterinær patobiologi Københavns Universitet Ridebanevej 9, 1870 Frederiksberg C.
Rigshospitalet	Anne Vibeke Lænkholm anne-vibeke.laenkholm@rh.regionh.dk Tlf. 35455448, fax 35455445 Finn Cilius Nielsen finn.cilius.nielsen@rh.regionh.dk Tlf. 35454312, fax 35454160	Patologifdelingen Rigshospitalet, Frederik V's vej 11, 4. sal, 2100 København Ø Klinisk biokemisk afd. KB 3011 Rigshospitalet Blegdamsvej 9, 2100 København Ø
Syddansk Universitet	Henrik Ditzel hditzel@health.sdu.dk Tlf. 65503960 Ole Nørregaard Jensen jenseno@bmb.sdu.dk Tlf. 65502441	Medicinsk Bioteknologisk Center Syddansk Universitet Winsløwparken 25, 5000 Odense C Institut for Biokemi og Molekylær Biologi Syddansk Universitet Campusvej 55, 5230 Odense M
Århus Universitetshospital	Jens Overgaard jens@oncology.dk Tlf. 89492629	Afd. for eksperimentel onkologi Århus Sygehus Nørrebrogade 44, bygning 5, 8000 Århus C

1. Indhold

Kontakt og adresser	2
Behandlingscentre	3
Forskningslaboratorier	4
1. Indhold	5
2. Bilag	6
3. Introduktion	7
4. Formål	7
5. Baggrund	8
Primær endokrin terapi	8
Kirurgi	9
Billeddiagnostik	9
Patologi	9
Translationelle studier	9
6. Forsøgets design	11
7. Gennemførelse af forsøget	11
Inklusionskriterier:	11
Eksklusionskriterier:	11
8. Procedurer	12
Scoring af komorbiditet	12
Samtykke	12
Den diagnostiske udredning	12
Patologiprocedurer	13
Indsamling af blod- og vævsprøver	Error! Bookmark not defined.
Blodprøver til forsøg	Error! Bookmark not defined.
Anlægning af coil	Error! Bookmark not defined.
Inden start af behandlingen	13
Under behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:	13
Efter behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:	13
Forløbsoversigt	13
9. Behandling	14
Kirurgi	14
Aromatase hæmmer	14
Kemoterapi	14
Strålebehandling	14

Anden samtidig behandling	15
Ulemper, risici og bivirkninger	15
10. Rapportering, logistik	15
Randomisering og registrering	15
Rapportering under behandling	16
Rapportering efter behandling	16
Varighed af opfølgning	16
Håndtering af databasen og kvalitetskontrol.....	16
11. Uønskede hændelser	17
Uønskede hændelser	17
Alvorlige uønskede hændelser	17
Alvorlige uventede bivirkninger (SUSARs)	17
Indberetning af AE, SAE og SUSAR	17
12. Effektmål.....	18
13. Dataanalyse og statistiske overvejelser.....	19
Sample-size.....	19
14. Forsikring.....	19
15. Publikation	20
16. Etiske aspekter	20
17. Økonomiske forhold.....	20
18. Litteratur	21

2. Bilag

Bilag 1	Forkortelser og definitioner
Bilag 2	Forløbsoversigt
Bilag 3	Udskæring og indsamling af vævsmateriale
Bilag 4	Fraktionering og indsamling af blodprodukter
Bilag 5	Gradering af ko-morbiditet
Bilag 6	Skema til selvregistrering af bivirkninger
Bilag 7	Registrering
Bilag 8	Sentinel node
Bilag 9	Information til selvvalgte om forsøgsprøver
Bilag 10	Deltagerinformation
Bilag 11	Samtykke og fuldmagt til forsøget
Bilag 12	Lægmandsresume
Bilag 13	Finansiering
Bilag 14	PET
Bilag 15	Deltagerinformation om PET

Bilag 16

Samtykke og fuldmagt til PET

3. Introduktion

Der er endnu aldrig gennemført et randomiseret fase III forsøg, der sammenligner sygdomsfri og total overlevelse efter præoperativ (neo-adjuverende) og postoperativ (adjuverende) endokrin terapi hos patienter med nydiagnosticeret og operabel brystkræft. Et fase II forsøg har vist at præoperativ letrozol forbedrer muligheden for brystbevarende operation og at letrozol er mere effektivt end tamoxifen. En Cochrane meta-analyse har vist samme overlevelse efter præ- og postoperativ kemoterapi, og at præoperativ kemoterapi giver en lidt større chance for en brystbevarende operation.

Præoperativ administration vil give mulighed for at vurdere effekten af letrozol efter fx 4 måneders behandling, og om patienter med endokrint resistente tumorer kan tilbydes kemoterapi postoperativt. I tillæg vil et randomiseret forsøg med præ- versus postoperativ letrozol give mulighed for at belyse om effekt kan forudsiges vha. biomarkører eller billeddiagnostik for forskellige subtyper af brystkræft. DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group) har en fast struktureret multidisciplinær brystkræftgruppe og et netværk af forskningsgrupper, der kan sikre både patienter og forskningen det fulde potentiale af et fase III forsøg med præoperativ letrozol.

4. Formål

Det primære formål er hos patienter med primær operabel brystkræft der er 60 år eller ældre, og har østrogen receptor positive tumorer større end 1 cm i diameter:

1. At sammenligne invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS; invasive disease-free survival) efter præoperativ versus postoperativ letrozol.

Sekundære formål er efter henholdsvis præ- og postoperative letrozol at sammenligne:

1. Total overlevelsen (OS; overall survival)
2. Lokal recidivfri overlevelse
3. Fjernrecidivfri overlevelse (DRFS; distant recurrence-free survival)
4. Overlevelse uden ny brystkræft
5. Resultatet af sentinel node, herunder specielt at vurdere:
 - a. Resultatet af aksilrømning hos SN positive patienter
 - b. Patienter med progression under primær letrozol

Translationelle formål er:

Hos patienter der modtager præoperativ letrozol at vurdere om:

6. Primær endokrin terapi påvirker aksilstatus ved den definitive operation, både set i relation til status på diagnosetidspunktet og til primær kirurgi
7. ER, PgR og HER2 er stabile under 4 måneders letrozol
8. Klinisk eller patologisk tumorrespons på præoperativ letrozol kan forudsiges via:
 - a. Immunohistokemiske eller FISH markører
 - b. RNA eller DNA ekspressions profiler
 - c. Farmakokinetik
 - d. Billeddiagnostik i form af PET
9. Mængden af cirkulerende tumorceller er korreleret til klinisk eller patologisk tumorrespons på præoperativ letrozol

Hos patienter der modtager letrozol præ- eller postoperativt at:

10. Vurdere om IDFS og overlevelse kan forudsiges via:
 - a. Immunohistokemiske eller FISH markører
 - b. RNA eller DNA ekspressions profiler
 - c. Farmakokinetik
 - d. Billeddiagnostik i form af PET

11. Vurdere om mængden af cirkulerende tumorceller er korreleret til IDFS og overlevelse.

5. 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, mens 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 der blev publiceret i 2005 af EBCTCG dokumenterer, at kemoterapi forlænger den recidivfrie og den totale levetid (2). En relativ forbedring ses uafhængigt af alder, lymfeknudestatus og østrogen receptorstatus, men den absolutte effekt formindskes proportionalt med alderen og er minimal hos patienter med østrogen receptor positive tumorer, der er 60 år eller ældre. DBCG anbefaler derfor alene endokrin terapi til denne gruppe af patienter. Mange forskellige mekanismer kan formentlig føre til resistens overfor endokrine behandlinger. Primær (de novo) resistens er næsten obligat hos patienter med tumorer, der ikke har ekspresion af ER (3,4). Præoperativ behandling giver hos patienter med målbare tumorer, dvs. tumorer på mindst 1 cm, mulighed at identificere patienter med tumorer, der ikke er hormonfølsomme. Patienter med sygdomsprogression under præoperativ endokrin terapi kan tilbydes kemoterapi.

Primær endokrin terapi

Den primære endokrine terapi blev primært udviklet i Storbritannien, og bestod næsten udelukkende af tamoxifen igennem 20 år. De tidlige forsøg blev gennemført hos ældre patienter og uden brug af hormonreceptorstatus. Ud over en række fase II forsøg er der også gennemført 5 randomiserede forsøg, der har sammenlignet tamoxifen med kirurgi (5) eller tamoxifen med tamoxifen plus kirurgi (6-9).

Præoperativ behandling med aromatase inhibitorer kan inducere et tumorsvind hos patienter med brystkræft (10-12). Præoperativ letrozol er sammenlignet med tamoxifen i et dobbeltblindt randomiseret forsøg (P024) der inkluderede 337 postmenopausale kvinder med østrogen receptor positive tumorer. Det mammografiske respons var efter fire måneder signifikant højere i letrozolgruppen (34% versus 17%) ligesom andelen, der kunne behandles med en brystbevarende operation, øgedes fra 35% til 45% (13). Exemestan gav et tilsvarende resultat i et forsøg med 151 patienter, hvor responsraten var 76%, og andelen der fik en brystbevarende operation var 37% efter exemestan sammenlignet med 40% og 20% efter tamoxifen (14). Effekten af anastrozol er sammenlignet med tamoxifen i to større forsøg (IMPACT og PROACT) (15,16). I det ene forsøg blev 410 postmenopausale kvinder med ubehandlet og hormon receptor positiv brystkræft randomiseret til tamoxifen 20 mg dagligt versus anastrozol 1 mg dagligt. Anastrozol var mindst lige så effektivt som tamoxifen både i den overordnede og alle subgruppeanalyser (16). Hos patienter, der ikke samtidigt modtog kemoterapi (N=314), var der signifikant flere i anastrozol gruppen, der efter 3 måneder var blevet operable (43% versus 31%). Der er ikke gennemført forsøg, hverken med tamoxifen eller aromatasehæmmere, som kan belyse om præoperativ behandling med aromatasehæmmere har effekt på den sygdomsfrie eller samlede levetid.

Kirurgi

Præoperativ medicinsk behandling medfører en lille øgning i antallet af patienter, som kan få en brystbevarende operation (17). Hvordan aksilstatus påvirkes af primær endokrin terapi er dog ikke beskrevet. Aksilrømning anbefales generelt i forbindelse med den definitive kirurgi hos patienter med verificerede aksilmetastaser på diagnosetidspunktet. Mindre patientserier har antydnet at detektionsraten er højere ved sentinel node før primær kemoterapi (18,19). Endnu en mindre opgørelse har vist falsk negativ SN hos 1 ud af 20 patienter, der fik præoperativ kemoterapi og 0 af 16 der fik primær endokrin terapi (20). Endokrin terapi fører ikke til de strukturelle ændringer i aksillen, som ofte ses efter kemoterapi (21).

Billeddiagnostik

Evaluering af en tumors respons på endokrin terapi vurderes anatomisk, fx via måling af ændring i tumors størrelse. I tillæg kan funktionelle og molekulære vævsforhold (fx perfusion, metabolisme og ekspresion af markører) fremstilles ved positron emissions tomografi (PET). I modsætning til kemoterapi, der reducerer den relative glucose optagelse ved FDG-PET, kan endokrin terapi føre til en øget optagelse eller metabolisk flare (22). Ændringen i tumorens grad af FDG optagelse synes at kunne anvendes til at identificere de patienter, der responderer på behandlingen langt tidligere end de konventionelle anatomiske metoder. Ligeledes synes ekspresionen i tumoren af ER ved 18F-fluoroestradiol PET at være en potentiel markør for effekt af endokrin terapi (23).

Patologi

NSABP's B-18 forsøg indfrie ikke forventningerne om at præoperativ kemoterapi ville føre til længere sygdomsfri og total overlevelse, men etablerede til gengæld patologisk komplet respons (pCR) som en betydende prognostisk faktor (24). I NSABP B-27 førte tillæg af docetaxel til en fordobling af pCR raten (26 versus 14%) uden samtidig forbedring af overlevelsen (25). Den prognostiske værdi af pCR blev genfundet i B-27.

I fase I og II forsøg anvendes pCR ofte som det primære effektmål evt. sidestillet med klinisk respons. Fra et metodologisk synspunkt er pCR et velegnet effektmål, idet effekten af behandlingen kan vurderes efter forholdsvis kort tid og tidspunktet for evalueringen kan fastlægges på forhånd. Definitionen af pCR varierer dog mellem forskellige forsøg, og det er vigtigt at fastlægge om pCR også omfatter en evt. in situ komponent og metastatiske lymfeknuder (26).

En betydende information går dog tabt, når respons dikotomiseres som pCR eller restsygdom. Miller og Payne har publiceret en 5 trins klassifikation af kræftcellularitet efter præoperativ kemoterapi (27). På M. D. Anderson er konceptet videreudviklet til en RCB (Residual Cancer Burden) score der er baseret på tumorstørrelse (d1,d2), andelen af tumor der indeholder et invasivt karcinom (finv), antallet af tumorpositive lymfeknuder (LN) og diameter af den største lymfeknudemetastase (dmet). RCB scoren var en stærk prognostisk markør for fjernrecidivfri overlevelse, men er endnu ikke valideret af uafhængige forskergrupper (28).

Translationelle studier

DBC 07 anbefaler at alle patienter med nydiagnosticeret brystkræft tilbydes adjuverende behandling, der omfatter en aromatase hæmmer, når patienten er postmenopausal og tumoren er større end 1 cm, mindst 10% østrogen receptor positiv og HER2 negativ. Adjuverende kemoterapi til denne patientgruppe anbefales derimod kun til patienter, der er yngre end 60 år på diagnosetidspunktet. Baggrunden er, at værdien af at tillægge kemoterapi til endokrin terapi aftager proportionalt med alderen hos patienter med østrogen receptor positive tumorer (29). Den gennemsnitlige mangel på effekt af kemoterapi udelukker dog ikke, at der en mindre gruppe fx

10-20% af patienterne, som potentielt kan få gavn af kemoterapi. Ikke alle patienter med østrogen receptor positive tumorer har gavn af behandling med letrozol eller andre aromatase hæmmere. Ved at behandle patienterne med letrozol inden tumoren bortopereres, kan patienter med de novo resistens overfor letrozol formentlig identificeres og efterfølgende tilbydes kemoterapi. Præoperativ behandling med letrozol vil tillade individualisering af den enkelte patients behandling og vil i tillæg give mulighed for at identificere markører, der allerede på diagnosetidspunkter kan bruges til at identificere patienter, der er resistente overfor endokrin terapi.

Brystkræft opstår som følge af en række genetiske ændringer i onkogen, tumorsuppressorgener og microRNA gener (30). Medfødte ændringer i en række gener, fx BRCA1 og BRCA2, kan være det første trin, men en enkelt eller ganske få ændringer er sjældent tilstrækkelig. Tilsvarende kan en enkelt bio-markør alene demonstrere følsomheden overfor en given behandling, fx HER2 amplifikation og effekt af trastuzumab, men i andre sammenhænge kan en markørprofil eller endda en global oversigt være mere hensigtsmæssig. Det kan heller ikke forudsiges om genetiske markører eller markører baseret på genprodukter vil være mest hensigtsmæssig. DNA-, RNA-, microRNA og proteinmarkører kan identificeres vha. en række forskellige platforme.

Genetiske ændringer. Fluorescence in situ hybridisering (FISH) er referencemetoden for påvisning af ændringer i kopitallet af enkeltgener, og kan udføres på arkiveret paraffinindstøbt tumorvæv. HER2 FISH er referencemetoden for identifikation af patienter, der bør tilbydes behandling målrettet mod HER2 receptoren med trastuzumab eller lapatinib (31). Patienter med tumorer, der har amplifikation og muligvis deletion af *TOP2A*, opnår en længere recidivfri overlevelse efter kemoterapi med topoisomerase II hæmmere (anthracykliner), og *TOP2A* FISH har siden 2007 været anbefalet som prædiktiv markør af DBCG (32). Et pilotforsøg udført af DBCG tyder på at amplifikation af *ESR1*, der koder for østrogenreceptor 1, kan medføre resistens overfor endokrin terapi, tilsvarende kan amplifikation og måske deletion af andre østrogenregulerede gener føre til ændringer i effekten af letrozol (33). En global micro-array baseret analyse af variationen i antallet af genkopier kan fås vha. comparativ genomisk hybridisering (CGH), der kan udføres på frosset tumorvæv (34).

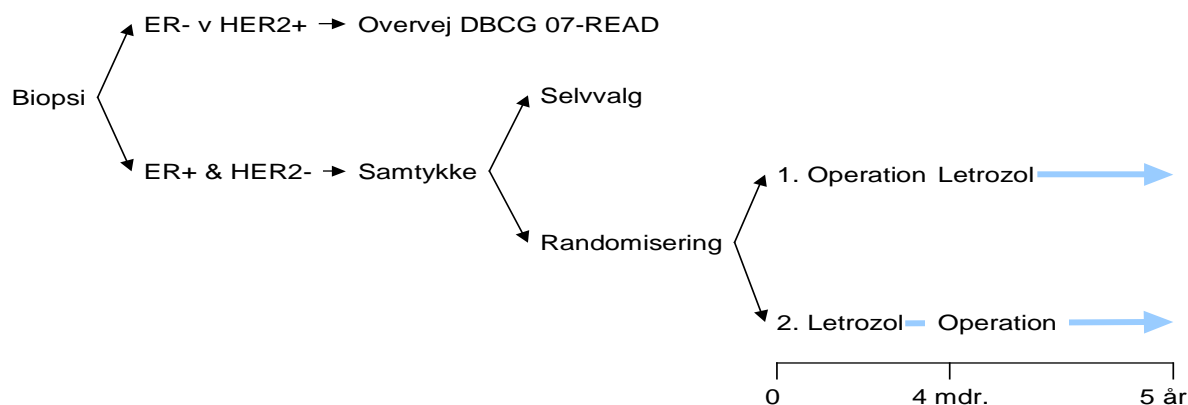
RNA ekspression. Tre ekspressionsprofiler er sammenlignet hos patienter behandlet med tamoxifen for fremskreden brystkræft. Hver for sig var de tre profiler (78-gens tamoxifen profil, 21-gens Recurrence Score og HOX13-IL17BR ratio) signifikant associeret med tid til progression (TTP), men konkordansen mellem de tre profiler var lav, idet de kun udvalgte 45-61% af de samme gener (35). På baggrund af DBCG's 89C forsøg er der på Odense Universitetshospital udviklet en RNA ekspressionsprofil, der med stor sikkerhed kan identificere de patienter, der får fjerne metastaser. Patienterne havde østrogen receptor positive tumorer og modtog behandling med tamoxifen, men ikke kemoterapi. Genprofilen omfatter 18 gener og er baseret på en RT-qPCR teknik, der benævnes "Low Density Array (LDA)". En global micro-array baseret analyse af RNA ekspressionen kan udføres på frosset tumorvæv (36).

Protein ekspression. Ændring i Ki67, et cellekerne antigen, var i IMPACT forsøget en markør for respons på anastrozol (15). Ki67 er den mest anvendte markør for celleproliferationen, formentlig fordi den er nem at håndtere og score. Både laboratorieforsøg og små retrospektive kliniske studier antyder, at endokrin terapi kan føre til både ned- og opregulering af vækstfaktorer og deres receptorer (37-40). Bedst undersøgt er HER2 hvor resultatet i den diagnostiske biopsi har vist sig at være forskelligt fra resultatet i fjernmetastaser, der opstået under endokrin terapi (41-44). Derimod er resultaterne ofte overensstemmende i sammenligninger af den primære tumor og lymfeknudemetastaser, der er til stede ved den primære operation (44-46). På baggrund af vævsbiopsier udtaget før start og efter 4 måneders

behandling med letrozol hos patienter i REAL ønsker man at beskrive ændringer i kræftcellernes receptorer og gener. En global analyse af proteinekspressionen kan udføres på frosset tumurvæv (47).

6. Forsøgets design

Dette er et åbent fase III forsøg med randomisering (1:1) til primær definitiv kirurgi versus 4 måneders behandling med 2,5 mg letrozol (Femar®) dagligt efterfulgt af definitiv kirurgi.



Arm 1 er behandlingen mastektomi eller brystbevarende operation efterfulgt af adjuverende behandling med letrozol 2,5 mg (Femar®) dagligt i 5 år.

Arm 2 er behandlingen 4 måneders behandling med letrozol 2,5 mg (Femar®) dagligt efterfulgt af mastektomi eller brystbevarende operation. Patienter med progression under behandling med letrozol, tilbydes postoperativ kemoterapi i henhold til DBCG's retningslinier.

Patienterne vil blive tilbudt kirurgisk behandling og stråleterapi på baggrund af DBCG's retningslinier, der er beskrevet i detaljer på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). Nogle centre deltager i en tillægsprotokol, der gør brug af PET, se bilag 14.

7. Gennemførelse af forsøget

Egnede patienter udvælges til deltagelse i forsøget vha. de nedenstående in- og eksklusionskriterier.

Inklusionskriterier

1. Underskrevet informeret samtykke fra patienten
2. Histologisk verificeret invasivt karcinom i mamma
3. Tumor > 1 cm
4. Østrogen receptor positiv ($\geq 10\%$) tumor
5. HER2 negativ tumor
6. Alder på 60 år, eller ældre
7. Fuldstændig selvhjulpen (performancestatus 0, 1 eller 2)
8. Komorbiditets indeks < 3.

Eksklusionskriterier

1. Tidligere medicinsk kræftbehandling, herunder behandling med aromatasehæmmere
2. Fjernmetastaser eller bilateral brystkræft (udelukket med minimum rtg. thorax, bilateral mammografi og normale blodprøver)

3. Anden aktiv malign sygdom indenfor de sidste 5 år, undtaget er adækvat behandlet og helbredt carcinoma in situ cervicis uteri eller non-melanom hudkræft
4. Behandling med et ikke-godkendt lægemiddel eller forsøgsmedicin indenfor 30 dage.

8. Procedurer

Scoring af komorbiditet

Registreres på den mammakirurgiske afdeling via DBCG spørgeskemaet (bilag 5) ved anvendelse af den score, som Charlson udarbejdede (48). Skemaet kan hentes på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk).

Samtykke

Samtykke og fuldmagt (bilag 10 og 11) indhentes til deltagelse i forsøget før behandlingen påbegyndes.

Investigator (eller en co-investigator) skal før inklusion i forsøget orientere patienten mundtligt om formålet med forsøget, og herunder om indsamlingen af blod- og vævsprøverne samt de forventede og mulige fordele og ulemper. Det skal pointeres, at deltagelse er frivillig og at manglende deltagelse eller senere tilbagetrækning af samtykke ikke vil få betydning for den efterfølgende behandling, patientens forhold til den behandlende afdeling eller de involverede læger. Patienten skal opfordres til at medbringe en bisidder (nær slægtning eller bekendt) til samtalen.

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

Et skriftligt informeret samtykke skal foreligge. 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 den skriftlige deltagerinformation og samtykkeerklæring til patienten.

Den diagnostiske udredning

Følgende skal være foretaget i forbindelse med den diagnostiske udredning:

- Information af patienten, og indhentning af skriftligt og mundtligt informeret samtykke til udredning, forsøgsbiopsier og forsøgsblodprøve
- Bilateral klinisk mammografi
- Diagnostisk grovnålsbiopsi
- Forsøgsbiopsi til frys og paraffin (se bilag 4)
- Anlægning af coil
- Hgb, leucocytaltal, thrombocytaltal, ALAT, Bilirubin, BASP, LDH, kreatinin, Ca⁺⁺
- Forsøgsblodprøve til nedfrysning
- Røntgen af thorax
- Registrering af andre sygdomme og gradering af komorbiditet, se bilag 5.

Patologiprocedurer

De diagnostiske procedurer udføres i overensstemmelse med retningslinierne fra Dansk CancerBiobank (www.danskcancerbiobank.dk) og DBCG (www.dbcg.dk) med de modifikationer som er beskrevet i Bilag 3..

Forsøgsspecifikke procedurer

- hos patienter der randomiseres til **regime 1** med primær operation:
 - tages der forsøgsblodprøver før operationen
 - tages i forbindelse med det definitive kirurgiske indgreb væv til frisk frys, DNA og RNA udvinding og paraffinindstøbning (se bilag 3).
- hos patienter der randomiseres til **regime 2** med præoperativ letrozol:
 - udføres følgende før start af letrozol
 - der tages forsøgsblodprøver
 - tumor markeres med en coil og der tages vævsprøver til frisk frys, DNA og RNA udvinding og paraffinindstøbning (se bilag 3). Procedurene kan udføres i forbindelse med en evt. SN operation)
 - udføres følgende efter 4 måneders letrozol
 - der tages forsøgsblodprøver
 - tages i forbindelse med det definitive kirurgiske indgreb væv til frisk frys, DNA og RNA udvinding og paraffinindstøbning (se bilag 3)

Inden start af behandlingen

- Information af patienten, herunder skriftligt og mundtligt informeret samtykke
- Anamnese, evt. via selvrapporeret anamneseskema
- Registrering af symptomer og medicinforbrug
- Klinisk undersøgelse inklusiv mammalpalpation, højde, vægt.

Under behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:

- Skema med selvrapporerede bivirkninger (bilag 6) indsamles ved alle kontrolbesøg
- Anamnese og klinisk undersøgelse ved 2, 4 og 6 måned og herefter hver 6. måned
- Mammografi og UL efter 4 måneders præoperativ letrozol
- Mammografi efter 2 år og herefter med 2. års mellemrum.

Efter behandlingsforløbet udføres følgende undersøgelser:

- Anamnese og klinisk undersøgelse en gang hvert år fra 5 til 10 år
- Mammografi hvert 2. år.

Forløbsoversigt

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

9. Behandling

Fraset starttidspunktet for letrozol skal DBCG's retningslinier (www.dbcg.dk) følges.

Kirurgi

Den kirurgiske behandling i brystet følger DBCG's retningslinier for den valgte type af indgreb, uanset om patienten har eller senere vil modtage præoperativ letrozol.

Indikationen for sentinel node (SN) følger DBCG's generelle retningslinier. Hvis der er indikation for SN, udføres denne også i overensstemmelse med DBCG's retningslinier (www.dbcg.dk). Hos patienter, der randomiseres til neoadjuverende letrozol, udføres SN før behandlingen startes og gentages, hvis 1. SN er positiv, eller hvis dette kan optimere patientens behandling. Procedure for gentagelse af SN og den kliniske konsekvens er beskrevet i Bilag 8.

Aromatase hæmmer

Letrozol 2,5 mg gives dagligt i henhold til fabrikanternes anvisninger. Den medicinske behandling skal så vidt muligt starte indenfor to uger efter randomisering. Bivirkninger/toksicitet graderes som angivet i bilag 6.

Fraset svedeture og hedestigninger skal bivirkninger eller toksicitet, som vurderes at være forårsaget af letrozol, medføre:

- Grad 1: uændret behandling
- Grad 2-3: 1. gang pause med letrozol i to uger og herefter genoptages behandlingen
2. gang seponeres letrozol
- Grad 4: letrozol seponeres.

Behandling med letrozol ophører:

- når patienten har fået letrozol i 5 år
- hvis patienten får tilbagefald eller sygdommen progredierer
- hvis patienten har alvorlig toksicitet
- hvis patienten ønsker at ophøre
- eller såfremt ny viden om stoffet tilsiger det eller investigator skønner, at det er til patientens bedste.

Kemoterapi

Ved sygdomsprogression og tilbagefald tilbydes patienten behandling i henhold til DBCG's og institutionens retningslinier, og behandlingen vil sædvanligvis omfatte kemoterapi. Patienter, der ikke opnår et acceptabelt respons under præoperativ letrozol, kan postoperativt tilbydes kemoterapi fx i henhold til DBCG 07-B.

Strålebehandling

DBCG's retningslinier for strålebehandling skal følges, og strålebehandling er obligatorisk hos patienter med spredning til lymfeknuder og efter brystbevarende operation. Hos patienter, der opnår respons på præoperativ letrozol, skal evt. strålebehandling planlægges på baggrund af sygdomsudbredningen på diagnosetidspunktet.

Anden samtidig behandling

Enhver anden hormonal behandling inklusive østrogener, progesteroner, androgener, SERM's, andre aromatasehæmmere eller andre former for hormon substitution er ikke tilladt uanset administrationsmåden.

Ved slimhindesyntomer i form af vaginal tørhed eller smerte ved samleje skal glidecreme og andre non-hormonale hjælpemidler overvejes. Hvis der ikke kan opnås symptomlindring vha. midler, der ikke indeholder hormoner, kan lokal vaginal østrogen anvendes, og midler med lav absorption skal i den situation foretrækkes.

Ved vasomotoriske symptomer (hedestigninger og svedeture) bør non-hormonale behandlinger anvendes, fx serotonin re-uptake inhibitorer.

Forebyggende behandling med bisfosfonater er ikke tilladt, men bisfosfonater er tilladt til behandling af manifest osteoporose. Behandling med vitamin D3 og kalk er tilladt.

Eksperimentel behandling er ikke tilladt i behandlingsperioden

Ulemper, risici og bivirkninger

I forsøget sammenlignes to strategier, som begge anvendes i klinisk praksis. Letrozol gives både i og udenfor forsøget med samme dosis og varighed, og den medicinske behandling afhænger derfor ikke af deltagelse i forsøget. Bivirkningerne af letrozol vil hyppigst være svedeture, hedestigninger og smerter i muskler og led, sjældnere søvnbesvær, træthed, kvalme, hududslæt og hårtab og meget sjældent hovedpine, svimmelhed, forstoppelse, og væskeophobning i kroppen.

Hos patienter med store kræftknuder i brystet vil operationen ofte være en fjernelse af hele brystet, idet en brystbevarende operation i disse tilfælde ofte vil føre til deformering af det tilbageværende bryst. En mere skånsom kirurgi kan opnås hvis tumoren skrumper under letrozol. Udsættelse af operationen kan derimod medføre at tumoren vokser, og i sjældne tilfælde kan operationen blive mere omfattende eller endda umulig. Vækst af tumoren under letrozol giver viden om at tumoren ikke er hormonfølsom, hvilket indebærer fordele for patienten, idet en uvirksom og langvarig antihormonbehandling kan afbrydes. Endvidere vil patienter med hormonfølsomme tumorer kunne få gavn af kemoterapi og vil derfor få det tilbudt. Deltagelse i forsøget medfører en ekstra kontrol, samt en ekstra vævsprøve fra den oprindelige knude i brystet og blodprøver taget på samme tidspunkt samt efter fire måneder.

10. Rapportering, logistik

Randomisering og registrering

DBCg's web-baserede randomiserings system anvendes. Specifikke tekniske detaljer vedrørende randomisering fremgår af DBCg's hjemmeside (www.dbcg.dk). Følgende trin udføres mhp. randomisering.

1. Udfyld registreringsskemaet (bilag 7).
2. Åbn DBCg's webindtastningsmodul (www.dbcg.dk).
3. Vælg Webindtastning i menu'en og indtast Brugernavn og Password.
4. Indtast data fra registreringsskemaet som angivet på skærbilledet.
5. Åbn mailboks og afvent mail med randomiseringsform
6. Print den modtagne randomiserings form (med regime og randomiseringsnummer), og opbevar formen i patientens hospitalsjournal.

Ved randomiseringen stratificeres for institution.

Rapportering under behandling

Forsøget gennemføres i overensstemmelse med IHC Good Clinical Practice (GCP) guidelines. DBCG's web-baserede dataindtastningssystem anvendes. Specifikke tekniske detaljer vedrørende indtastning af data fremgår af DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). Case record forms kan hentes på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk) og fungerer både som ordinationsskema på den behandlende afdeling og som rapporteringsskema (case record form, CRF). CPR-nummer anføres på flowsheet i den dedikerede rubrik.

I CRF'en / behandlingsskemaet anføres:

- a. Dato for fortsat behandling med letrozol.
- b. Dato for og resultat af klinisk undersøgelse (recidiv: ja/nej); anden medicin (bisfosfonater: ja/nej; lipidsænkende medicin: ja/nej); andre hændelser (knoglefraktur: ja/nej; tegn på hjertesygdom: ja/nej); og patientens selvregistrerede graduering af toksicitet.

På CRF'en / behandlingsskemaet er der også mulighed for at angive årsag til at behandling eventuelt ikke er givet. Under behandling indberettes CRF / behandlingsskema elektronisk hver 2. måned i det første halve år, og herefter hver 6. måned via DBCG's web-baserede dataindtastningssystem.

Rapportering efter behandling

DBCG's web-baserede dataindtastningssystem anvendes. Specifikke tekniske detaljer vedrørende indtastning af data fremgår af DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). CRF / opfølgningsskemaer kan hentes på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). CPR-nummer anføres på skemaet i den dedikerede rubrik. Efter afsluttet behandling indberettes CRF / opfølgningsskema elektronisk hver 12. måned via DBCG's web-baserede dataindtastningssystem.

Varighed af opfølgning

Opfølgningen fortsættes 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 DBCG's web-baserede dataindtastningssystem, og de indtastede data verificeres via en kontrolkørsel.

Databasen kontrolleres systematisk og data, der afviger fra specifikationerne, listes og gennemgås manuelt. Åbenlyse fejl rettes af dataoperatørerne under supervision af DBCG's 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 efterkommes, eller hvis behandlingsforløbet ikke klart fremgår af hospitalsjournalen, vil der blive gennemført et audit.

11. Uønskede hændelser

Uønskede hændelser

Letrozol er en registreret standardbehandling og bivirkningerne allerede er velbeskrevne. De hyppigste uønskede hændelser (AE) er svedeture, hede- og kuldegysninger, og smerter i muskler og led; sjældnere søvnbesvær, træthed, kvalme, hududslæt og hårtab. Letrozol sænker østrogenspejlet i plasma, og det er uafklaret, om dette kan give knogleskørhed.

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
- er uventet grad 4 toksicitet
- er en sekundær (ikke-bryst) cancer.

Alvorlige uventede bivirkninger (SUSARs)

SAEs som vurderes til at have kausal sammenhæng med letrozol er alvorlige bivirkninger. De alvorlige bivirkninger, som er uventede (dvs. ikke er beskrevet i produktresuméet for letrozol) 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 behandlingen med letrozol er ophørt, skal dokumenteres og rapporteres. De krav der stilles til indberetningen i DBC 07-REAL 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. Hver 14. dag gennemføres en datakørsel i DBCG og oversigt over periodens SAE'er sendes indenfor 15 dage elektronisk til Novartis (Novartis local safety office). En gang årligt sender DBCG en sikkerhedsopdatering (ASR) til Lægemiddelstyrelsen, den Videnskabetiske komité og Novartis 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 Novartis (fax 39168402). Styrelsens frister for indberetning skal overholdes, dvs. <ul style="list-style-type: none">• Dødsfald eller livstruende SUSAR indenfor 7 dage• Øvrige SUSAR inden for 15 dage |

Følgende SAE'er er enten forventelige eller ikke relateret til letrozol, 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 07	Novartis
AE	Nej	Af investigator via online CRF	Fremgår af rapport fra DBC 07
SAE	Årlig rapport fra DBC 07	Af investigator via online CRF	Af DBC 07 vha. dataoverførsel
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 39168402

En gang om året sender DBC 07 en sikkerhedsopdatering (ASR) til Lægemiddelstyrelsen og den Videnskabelige 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 Novartis.

12. Effektmål

Standardiserede definitioner for effektmål anvendes til henhold til Hudis et al (50).

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).

Tumormål hos patienter der modtager præoperativ letrozol.

Komplet patologisk respons er defineret som ingen residual invasiv cancer i brystet, dvs. at en in-situ komponent ikke medregnes, ligesom lymfeknudestatus ikke medregnes.

Resttumor vurderes i henhold til modificeret Miller-Payne, jævnfør afsnit 9.

Klinisk respons vurderes ved mammalpalpation i henhold til RECIST kriterierne.

Mammografisk respons er defineret som respons i henhold til RECIST, vurderet ved den kliniske mammografi. Ved uoverensstemmelse er det den ultrasoniske bestemmelse, der registreres.

Effekt mål for PET er beskrevet i bilag 14.

Vurderingen af respons foretages som det samlede bedste respons, forud for den definitive operation.

13. Dataanalyse og statistiske overvejelser

Forsøget er planlagt til én slutttest, 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

Antallet af egnede patienter er årligt ca. 1086 og 965, heraf er 60-79 år på diagnostidspunktet. Det forventes at ca. 30% af de mulige deltagere vil acceptere randomisering, således at der kan inkluderes 300 patienter årligt, 150 i hver behandlingsarm. Med rekruttering over 5 år tid vil der komme 750 patienter i hver behandlingsarm.

Forudsætninger for beregning af sample-size

1. Det antages at IDFS kurven er eksponentiel
2. 36 måneder IDFS for standardbehandlingen er 0,80, svarende til $\lambda=0.0062$ og en median tid = 112 måneder
3. Dropout rate sættes til 10% efter 60 måneder svarende til $\lambda=0.0018$
4. Der forudsættes en rekruttering på 5 år, således at der kan indgå 750 patienter i hver arm
5. Opfølgingsperioden er 6 år.

Superiority: Testniveau =0.05, 2-sidet test for hypotesen om $HR=1$. Med en sample size på 785 kan man med 80% sandsynlighed finde en forskel, hvis den sande $HR=0.72$, svarende til median tid = 155 måneder, 38% 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 750 i hver gruppe er der 80% power for at forkaste hypotesen om inferiority, defineret som $HR \geq 1.30$, svarende til $\lambda=0.0081$ og en median tid =86 måneder. Det svarer til en forværring på 26 måneder (=24%).

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

Per-protocol (PP) populationen vil omfatte alle patienter, der på randomiseringstids-punktet opfyldte forsøgets ind- og eksklusionskriterier og som har modtaget letrozol i mindst 6 måneder og brystkirurgi. Per-protocol populationen vil blive anvendt til en supplerende multivariat analyse.

14. Forsikring

Det anvendte lægemiddel er registeret på den anvendte indikation. Patienterne er dækket af den almindelige offentlige patientforsikring, hvis der skulle opstå skade forårsaget af letrozol. Patienter vil i tilfælde af en skade eller dødsfald, der ikke er relateret til gennemførelsen af undersøgelsen, være dækket af hospitalets forsikring.

15. Publikation

Data og resultater fra studiet tilhører investigatorene. Såvel positive som negative resultater vil blive publiceret. Fastlæggelse af medforfatterskab og forfatterrækkefølge bestemmes af statutterne for DBCØ's medicinske udvalg.

16. Etiske aspekter

Forsøget vil blive gennemført i overensstemmelse med den 5. version af Helsinki Deklarationen. Forsøget påbegyndes først når det er godkendt af Etisk Komite for Region Hovedstaden.

Alle patienter modtager en veletableret behandling, og forsøget er tilrettelagt således, at behandlingsstrategien for alle patienter er i overensstemmelse med nationale og internationale guidelines. I Danmark varetages diagnostikken af brystkræft af de mammakirurgiske afdelinger, og derfor opereres de fleste patienter med brystkræft før start af den medicinske behandling. I andre lande, fx USA, Tyskland og Italien er der en mere udbredt tradition for at give medicinsk behandling i 3 til 4 måneder før den definitive operation til patienter med store tumorer eller med lokalt fremskreden brystkræft. Deltagelse i forsøget kan for patienter, der får præoperativ letrozol, føre til en mere skånsom kirurgi, hvis tumor skrumper, og til et større indgreb, hvis tumor vokser. Tilsvarende kan et respons på den præoperative behandling teoretisk indvirke på patientens overlevelse, men imod dette taler, at præoperativ kemoterapi ikke påvirker overlevelsen. Der er ikke tidligere gennemført store randomiserede forsøg med præ- versus postoperativ endokrin terapi. Patienter der har en tumor, der vokser under letrozol, vil efter operation blive tilbudt kemoterapi. Dette vil indebære en mulig overlevelsesgevinst for en relativt lille del af patienter, som ikke kan identificeres på andre måder. Hvis det vha. af biomarkører er muligt at identificere de patienter, der har enten har en god effekt af præoperativ letrozol eller de patienter, der har brug for kemoterapi, vil fremtidens patienter kunne få gavn af opdagelsen.

17. Økonomiske forhold

Forsøget er planlagt og gennemføres af DBCØ's Forretningsudvalg i samarbejde med DBCØ's videnskabelige udvalg. Finansiell støtte er opnået fra Det Strategiske Forskningsråd for Sundhed, fødevarer og biologisk produktion og lægemiddelfirmaet Novartis (bilag 13). Ingen af styregruppens medlemmer har finansielle eller personlige relationer til Novartis.

18. Litteratur

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2):74-108.
2. 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(9472):1687-1717.
3. McGuire WL. The usefulness of steroid hormone receptors in the management of primary and advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1980; Suppl 1:39-43.
4. Rose C, Thorpe SM, Lober J, Daenfeldt JL, Palshof T, Mouridsen HT. Therapeutic effect of tamoxifen related to estrogen receptor level. *Recent Results Cancer Res* 1980; 71:134-141.
5. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20(3):207-214.
6. Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. The Elderly Breast Cancer Working Party. *Br J Surg* 1991; 78(5):591-594.
7. van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. *J Surg Oncol* 1995; 60(2):80-82.
8. Tan SM, Cheung KL, Willsher PC, Blamey RW, Chan SY, Robertson JF. Locally advanced primary breast cancer: medium-term results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 2001; 37(18):2331-2338.
9. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14(3):414-420.
10. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart M, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6(6):2229-2235.
11. Dixon JM, Love CD, Bellamy CO et al. Letrozole as primary medical therapy for locally advanced and large operable breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 66(3):191-199.
12. Miller WR, Dixon JM. Endocrine and clinical endpoints of exemestane as neoadjuvant therapy. *Cancer Control* 2002; 9(2 Suppl):9-15.
13. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12(11):1527-1532.
14. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Ivanov VG et al. Neoadjuvant endocrine therapy: exemestane (E) vs tamoxifen (T) in postmenopausal ER+ breast cancer patients (T1-4N1-2MO). *Breast Cancer Research and Treatment* 2003; 82:S22.
15. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005; 23(22):5108-5116.
16. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106(10):2095-2103.
17. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3):188-194.
18. Jones JL, Zabicki K, Christian RL et al. A comparison of sentinel node biopsy before and after neoadjuvant chemotherapy: timing is important. *Am J Surg* 2005; 190(4):517-520.

19. Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ et al. Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(8):1072-1077.
20. Aihara T, Munakata S, Morino H, Takatsuka Y. Feasibility of sentinel node biopsy for breast cancer after neoadjuvant endocrine therapy: a pilot study. *J Surg Oncol* 2004; 85(2):77-81.
21. Ellis MJ. Neoadjuvant endocrine therapy as a drug development strategy. *Clin Cancer Res* 2004; 10(1 Pt 2):391S-395S.
22. Mortimer JE, Dehdashti F, Siegel BA, Trinkaus K, Katzenellenbogen JA, Welch MJ. Metabolic flare: indicator of hormone responsiveness in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(11):2797-2803.
23. Linden HM, Stekhova SA, Link JM et al. Quantitative fluoroestradiol positron emission tomography imaging predicts response to endocrine treatment in breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2793-2799.
24. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(8):2672-2685.
25. Bear HD, Anderson S, Smith RE et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol* 2006; 24(13):2019-2027.
26. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol* 2006; 24(12):1940-1949.
27. Ogston KN, Miller ID, Payne S et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast* 2003; 12(5):320-327.
28. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C et al. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25(28):4414-4422.
29. Rabaglio M, Aebi S, Castiglione-Gertsch M. Controversies of adjuvant endocrine treatment for breast cancer and recommendations of the 2007 St Gallen conference. *Lancet Oncol* 2007; 8(10):940-949.
30. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(5):502-511.
31. Jorgensen JT, Nielsen KV, Ejlersen B. Pharmacodiagnosics and targeted therapies - a rational approach for individualizing medical anticancer therapy in breast cancer. *Oncologist* 2007; 12(4):397-405.
32. Knoop AS, Knudsen H, Balslev E 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(30):7483-7490.
33. Ejlersen B, Nielsen KV, Rasmussen BB et al. Amplification of ESR1 may predict resistance to adjuvant tamoxifen in postmenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2007; 106:S34.
34. Chin SF, Wang Y, Thorne NP et al. Using array-comparative genomic hybridization to define molecular portraits of primary breast cancers. *Oncogene* 2007; 26(13):1959-1970.
35. Kok M, Linn SC, Van Laar RK et al. Comparison of gene expression profiles predicting progression in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2008 online.

36. Thomassen M, Tan Q, Eiriksdottir F, Bak M, Cold S, Kruse TA. Comparison of gene sets for expression profiling: prediction of metastasis from low-malignant breast cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13(18 Pt 1):5355-5360.
37. McClelland RA, Barrow D, Madden TA et al. Enhanced epidermal growth factor receptor signaling in MCF7 breast cancer cells after long-term culture in the presence of the pure antiestrogen ICI 182,780 (Faslodex). *Endocrinology* 2001; 142(7):2776-2788.
38. Meng S, Tripathy D, Shete S et al. HER-2 gene amplification can be acquired as breast cancer progresses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(25):9393-9398.
39. Osborne CK, Schiff R, Fuqua SA, Shou J. Estrogen receptor: current understanding of its activation and modulation. *Clin Cancer Res* 2001; 7(12 Suppl):4338s-4342s.
40. Massarweh S, Schiff R. Resistance to endocrine therapy in breast cancer: exploiting estrogen receptor/growth factor signaling crosstalk. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13 Suppl 1:S15-S24.
41. Zidan J, Dashkovsky I, Stayerman C, Basher W, Cozacov C, Hadary A. Comparison of HER-2 overexpression in primary breast cancer and metastatic sites and its effect on biological targeting therapy of metastatic disease. *Br J Cancer* 2005; 93(5):552-556.
42. Regitnig P, Schippinger W, Lindbauer M, Samonigg H, Lax SF. Change of HER-2/neu status in a subset of distant metastases from breast carcinomas. *J Pathol* 2004; 203(4):918-926.
43. Edgerton SM, Moore D, Merkel D, Thor AD. erbB-2 (HER-2) and breast cancer progression. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2003; 11(3):214-221.
44. Gong Y, Booser DJ, Sneige N. Comparison of HER-2 status determined by fluorescence in situ hybridization in primary and metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2005; 103(9):1763-1769.
45. Shimizu C, Fukutomi T, Tsuda H et al. c-erbB-2 protein overexpression and p53 immunoreaction in primary and recurrent breast cancer tissues. *J Surg Oncol* 2000; 73(1):17-20.
46. Tanner M, Jarvinen P, Isola J. Amplification of HER-2/neu and topoisomerase IIalpha in primary and metastatic breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61(14):5345-5348.
47. Callesen AK, Vach W, Jorgensen PE et al. Reproducibility of Mass Spectrometry Based Protein Profiles for Diagnosis of Breast Cancer across Clinical Studies: A Systematic Review. *J Proteome Res* 2008.
48. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383.
49. Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology* 2007; 50(4):409-417.
50. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP et al. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system. *J Clin Oncol* 2007; 25(15):2127-2132.

Forkortelse	Forklaring
AE	Adverse event
AI	Aromatase inhibitor
ALAT	Alanin aminotransferase
BASP	Basiske fosfataser
Biokemi	ALAT, BASP, Bilirubin, Ca-ion
CEF	Cyclofosamid, epirubicin og fluorouracil
CR	Komplet respons
CMF	Cyclofosamid, 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 cyklofosamid
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
TOP2A	Topoisomerase II alpha genet
Topo II	Topoisomerase II alpha enzymet

		Screening	Start	Behandling						Kontrol	
				1. år			2. – 5. år			6. - 9. år	10. år
				0	2. mdr.	4. mdr.	6. mdr.	12. mdr.	6. mdr.	12. mdr.	12. mdr.
	Ko-morbiditets registrering	X									
	Hæmatologi og biokemi	X									
	Rtg. thorax	X									
	Klinisk mammografi ¹	X		X ²				X ³	X ³	X ³	
	Forsøgsbiopsi til frys og paraffin	X									
	Forsøgsblodprøve	X									
	Anlægning af coil ²	X									
	ER og HER2	X									
Regime 1 adjuv.	Definitiv mammaoperation		X								
	Nodal status (+ evt SN)		X								
	Forsøgsbiopsi til frys og paraffin		X								
	Forsøgsblodprøve		X								
Regime 2 præoperativ	Definitiv mammaoperation				X						
	PET-skanning ⁴		X	X ⁵	X						
	SN		X ⁶		X						
	Forsøgsbiopsi til frys og paraffin				X						
	Forsøgsblodprøve				X						
	Samtykke til forsøg		X								
	Letrozol 2,5 mg dagligt										
	Højde og vægt			X			X		X		X
	Registrering af bivirkninger			X	X	X	X	X	X	X	
	Objektiv undersøgelse		X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Grov nålsbiopsier x 2 til diagnostik, ² Kun ved præoperativ AI, ³ Mammografi hvert 2. år, ⁴ PET-skanning, hvis centret deltager, ⁵ Ved PET gentages denne efter 2-3 uger, ⁶ Jf. de sædvanlige indikationer

Patientpopulation

Dette bilag omhandler udtagning og håndtering af:

1. Tumorbvæv udtaget ved grovnålsbiopsi hos patienter over 59 år, der har en tumor i brystet der er 2 cm eller større og som har givet samtykke (bilag 9) til at der udtages væv til forskning.
2. Tumorbvæv udtaget ved operation for brystkræft hos patienter der i henhold til 1.) fik udtaget tumorbvæv til forskning, som givet samtykke (bilag 11) og deltager i DBCG 07-REAL.

Diagnostik

Der udtages mindst to grovnålsbiopsier med 1,2 mm nål. Det er nødvendigt at kende hormonreceptorstatus for at kunne udvælge patientpopulationen. Den histo-patologiske vurdering udføres som foreskrevet i DBCG's retningslinjer for patologi (www.dbcg.dk) og som rutine udføres ER, PgR, HER2 og KI67 (sidstnævnte scores som ER med % positive celler).

Grovnålsbiopsi til forskning

Der udtages fire grovnålsbiopsier med 1,2 mm nål til forsøg. Inden biopsierne udtages tilkaldes den forskningssygeplejerske der er knyttet til DBCG 07-REAL og denne kontrollerer at patienten efter behørig mundtlig og skriftlig information har givet samtykke. Biopsierne monteres på et præparatglas der placeres i en vævbeholder med fugtet gaze (fysiologisk saltvand) i bunden for at hindre udtørring. Biopsierne overbringes / sendes ufikserede til patologiafdelingen. Fremsendelsen skal ske hurtigst muligt og gerne på is, således at biopsierne fremsendes nedkølet, men uden indfrysning. Det tilsigtes at biopsierne indeholder minimum 50% tumorbvæv.

Frisk frys Der nedfryses to grovnålsbiopsier: En grovnålsbiopsi nedfryses med tissuetek i foliebakke placeret i kryorør, og én grovnålsbiopsi nedfryses tørt i foliebakke placeret i kryorør (nedfrysning via flydende kvælstof eller isopentan) med projektregistreringsnummer iht REAL protokollen. Det nedfrosne væv skal opbevares ved -80° Celcius.

Fikseret To grovnålsbiopsier placeres i hver sin kapsel, fikseres i formalin og indstøbes i paraffin. Klodserne markeres og registreres i henhold til patologiafdelingens rutine.

Operationspræparat

Præparatet håndteres i henhold til DBCG's retningslinjer for patologi efter præoperativ behandling (49, www.dbcg.dk) . Operationspræparatet vurderes mhp. resttumor (pCR versus resttumor), i henhold til modificeret Miller-Payne (27, www.dbcg.dk). Ved duktalt og lobulært karcinom gentages vurdering af malignitetsgrad.

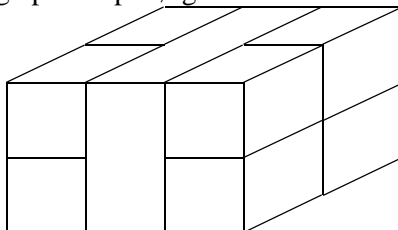
Ved fund af makroskopisk resttumor udtages der afhængig af tumorstørrelsen 5-10 snit fra tumorområdet.

Hvis der ikke er en makroskopisk resttumor indstøbes det oprindelige tumorområde (markeret med Coil) i sin helhed. På operationspræparatet gentages ER, PgR, HER2 og KI67 (scores som ER med % positive celler).

Væv fra operationspræparat til forskning

Under forudsætning af at den diagnostiske udredning tillader det anvendes en 10 x 10 x 10 mm stor tumorblok til forskning.

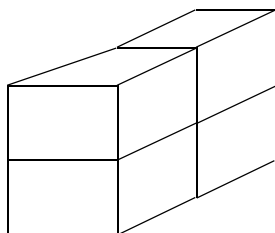
Bløkken der er udtaget til forskning opdeles på følgende vis:



Det 10x10x10 mm store vævsstykke opskæres i tre og det mellemste fikseres i formalin og indstøbes i paraffin.

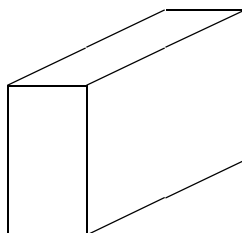
Frisk frys

En blok på 3x10x10 mm deles i 4 blokke a 3x5x5 mm.



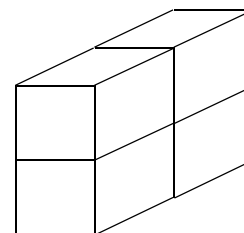
Formalin fiksering

En blok på 3x10x10 mm fikseres i formalin



RNA/DNA

En 3x10x10 mm blok deles i 4 blokke a 3x5x5 mm.



Udtagning af vævsstykker

Frisk frys *1 vævsstykke:* Efter deling af vævsstykket i fire (hver ca. 3x5x5 mm) nedfryses vævsstykkerne tørt i hver sit kryorør (flydende kvælstof eller isopentan), der markeres og registreres med projektregistreringsnummer. Vævet skal opbevares ved -80° Celcius.

RNA/DNA *2 vævsstykke:* Efter deling af vævsstykket i fire (hver ca. 3x5x5 mm) nedfryses vævsstykkerne i tissuetek i hver sit kryorør som markeres og registreres med patientens projektregistreringsnummer. Vævet skal opbevares ved -80° Celcius.

Fikseret En blok fikseres i formalin og indstøbes i paraffin. Klodsen markeres og registreres med patientens projektregistreringsnummer.

Forsendelse og central behandling af vævet

1. Frisk frys og RNA/DNA

Ved forsendelsen skal vævet fortsat være nedfrosset og skal umiddelbart ved modtagelsen registreres og placeres i -80° Celsius fryser, hvorfor fremsendelse ikke bør foretages torsdag/fredag op mod en weekend. Frisk frosset væv og kryorør sendes til (fremsendes efter 1. August 2009) :

Patologiafdelingen

Att. overlæge Anne-Vibeke Lænkholm/ afdelingsbioanalytiker Dorte Holm

Rigshospitalet

Frederik V's vej 11, 4. Sal., 2100 København Ø

anne-vibeke.laenkholtm@rh.regionh.dk

Telefon 35455448/35455447, fax 35455445

Vævet fremsendes med en Patologiformular (forefindes på DBCG's hjemmeside) efter aftale med ovenstående. Vævet opbevares indtil fremsendelse ved minus 80 grader i specielle opbevaringsbokse.

På Patologiafdelingen, Rigshospitalet ekstraheres RNA og DNA og udportioneres.

2. Paraffin blokke

Den paraffinindstøbte formalin fikserede blok sendes til:

Patologiafdelingen

Att. overlæge Birgitte Bruun Rasmussen

Herlev Hospital

Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev

bibrra01@heh.regonh.dk

Telefon 44884488, fax 44883711

Blokken og om muligt tilhørende HE-snit sendes med en Patologiformular (forefindes på DBCG's hjemmeside). På patologiafdelingen, Herlev Hospital konstrueres fra tumorblokken to TMA'er med hver 1 core á 2 mm.

Donor-blokken opbevares på patologiafdelingen i Herlev indtil det nødvendige antal patienter er indgået i forsøget og man har sikret sig at TMA-blokken er evaluerbar. Afhængig af tilkendegivelsen på patologiformularen returneres donor-blokken herefter eller sendes til opbevaring i DBCG's biobank.

Protokol DBCG-07, REAL

Forsøgsblodprøver, Bilag 4

Patientpopulation: Alle patienter ≥ 60 år med ER positive tumorer > 2 cm.

Blodprøver til forsøg.

Til forsøg udtages 3 blodprøver vha. vacuumsystem.

De tre blodprøver tages i henholdsvis:

- 9 ml tørglas til serum
- 9 ml EDTA glas til plasma
- 9 ml Na-citratglas til DNA oprensning.

Alle prøver sendes til:

Klinisk Biokemisk afdeling, KB3011, Rigshospitalet

Blegdamsvej 9, 2100 København Ø

Att: Professor Finn C. Nielsen.

E-mail: finn.cilius.nielsen@rh.regionh.dk

Tlf: 35454312, fax 35454160

DNA og de frosne blodfraktioner distribueres siden hen til de involverede forskningslaboratorier.

Blodprøvetagning

Blodprøvetagning udføres af de Klinisk Biokemiske afdelinger iht. standard procedure. Blodprøverørene mærkes forud for blodprøvetagningen med identifikationsetiketter og rekvisition udfyldes og medsendes. Der anvendes lokal rekvisition.

Der udtages 3 prøver til henholdsvis DNA, plasma og serum.

Blodprøve til DNA: Blodprøve udtages i et stk. 9 ml Na-citratrør, vendes 5-10 gange, mærkes med glasnr. og teksten 'REAL-DNA' og opbevares på køl i køleskab indtil fremsendelse. Prøven fremsendes ved stue temperatur med almindelig post til Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet, hvor DNA oprenses og opbevares.

Blodprøve til plasma: Blodprøve udtages i et stk. 9 ml EDTA-glas. EDTA-røret centrifugeres ved stue temperatur i 10 min. ved 2000g. Fra EDTA-røret udportioneres plasmaet i 5 cryorør (2 ml), som mærkes med glasnr. og teksten 'REAL-plasma'. Rørene opbevares ved minus 80 grader og fremsendes på tøris (minus 20 grader) til Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet hvor prøverne opbevares.

Blodprøve til serum: Blodprøve udtages i et stk. 9 ml tørglas og opbevares ved stuetemperatur i mindst 30 minutter indtil koagulationen er fuldført. Prøven centrifugeres ved 2000g i 10 minutter ved stuetemperatur og skal færdigbehandles indenfor 6 timer. Supernatanten fordeles i 5 cryorør (2 ml), som mærkes med glasnr. og teksten 'REAL-serum'. Prøverne fryses ved minus 80 grader og fremsendes på tøris (minus 20 grader) til Klinisk Biokemisk afdeling, Rigshospitalet hvor prøverne opbevares.

Vi vil gerne bede dig om at udfylde blanketten ved i den øverste del at slå ring om det svar, som du synes passer bedst til hvordan du har haft det de seneste 6 måneder.

Grad	0	1	2	3	4
Svedeture	Ingen	Mild og ikke hver dag	Hver dag, påvirker min funktion men forhindrer ikke de daglige gøremål	Flere gange dagligt, og forhindrer mine daglige gøremål	Voldsomme og invaliderende
Hedestigninger	Ingen	Rødmen, men ingen ubehag	Rødmen og varmekølelse		
Søvnbesvær	Ingen	Lejlighedsvis	Ofte, påvirker min funktion men forhindrer ikke de daglige gøremål	Hyppige og forhindrer mine daglige gøremål	Jeg er ude af stand til gøre noget som helst
Træthed	Ingen	Mild, men mere end før behandlingen	Moderat, påvirker min funktion men forhindrer ikke de daglige gøremål	Svær, og forhindrer mine daglige gøremål	Jeg er ude af stand til gøre noget som helst
Kvalme	Ingen	Let kvalme, men kan spise	Svær kvalme, besvær med at spise og drikke	Kan hverken spise eller drikke	Meget svær kvalme og jeg blev indlagt
Muskelsmerter	Ingen	Let smerte, påvirker ikke ens funktioner	Moderate, påvirker min funktion men forhindrer ikke de daglige gøremål (smertestillende medicin nødvendig)	Svære smerter som forhindrer mine daglige gøremål (smertestillende medicin nødvendig)	Voldsomme, invaliderende smerter
Knogle- eller ledsmerter	Ingen	Mild smerte som ikke påvirker min funktion	Moderate, påvirker min funktion men forhindrer ikke de daglige gøremål (smertestillende medicin nødvendig)	Svære smerter som forhindrer mine daglige gøremål (smertestillende medicin nødvendig)	Voldsomme, invaliderende smerter
Hududslæt	Ingen	Let udslæt der kan kontrolleres med creme eller kløstillende midler	Udslæt der vanskeligt kontrolleres med creme eller kløstillende midler	Udslæt med smertende sår, der ikke kontrolleres med medicin	
Hårtab	Ingen	Udtynding eller mindre bare pletter	Komplet		
Andre gener (beskriv med få ord)	----- -----				

I den næste del vil vi bede dig angive, om du indenfor de seneste 2 eller 6 måneder, har fået påvist andre alvorlige sygdomme eller har været i behandling for andre sygdomme.

Har du i løbet af de seneste 2 eller 6 måneder:	Er du i behandling for andre sygdomme, fx for:
Været indlagt på et hospital <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej	Forhøjet blodtryk <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej
Fået påvist andre sygdomme fx: <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej	Knogleskørhed (osteoporose) <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej
Et knoglebrud <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej	Depression <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej
En hjerneblødning <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej	Forhøjet Kolesterol tal <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej
En blodprop i hjertet <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej	Ændringer i stofskiftet <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej
En blodprop i benene <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej	Andre sygdomme <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nej
Kommentar	-----

Vi vil bede dig udfylde skemaet dagen før du skal til kontrol. Aflever skemaet til sygeplejersken eller lægen i forbindelse med kontrollen.

Navn: _____	Dato: _____
CPR-nummer: _____	

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

Dette skema udfyldes før inklusion i protokollen. Kun hvis alle bokse i den markerede søjle afkrydses er patienten egnet til randomisering. Vælg Web indtastning i menuen, indtast Brugernavn og Password, følg vejledningen som beskrevet. Skemaet findes på DBCg's hjemmeside(www.dbcg.dk)

Inklusionskriterier:

Underskrevet informeret samtykke, dato:	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	dd	mm	yy	ja	nej	
Histologisk verificeret invasivt karcinom i mammae ¹⁾					ja	nej	
Tumor på > 1 cm, billeddiagnostisk bestemmelse ¹⁾					ja	nej	
ER positiv og HER2 negativ tumor ¹⁾					ja	nej	
Alder ≥ 60 år, ved diagnostetidspunkt (dato for biopsi) ¹⁾					ja	nej	
Normale blodprøver: Hgb, leukocytter, trombocytter, bilirubin, ALAT, Ca ⁺⁺ , BASP, kreatinin ²⁾					ja	nej	
Performance status <3 Angiv score for PS					<input type="checkbox"/> PS	ja	nej
0= Helt uden symptomer, fuldt aktiv og kan udføre alle daglige gøremål helt uden restriktioner,							
1= Symptomer på sygdommen, men ambulat og i stand til at udføre let husligt arbejde,							
2= Symptomer, men ambulat og i stand til at tage vare på sig selv. Kan ikke udføre husligt arbejde,							
3= Symptomer og kan varetage personlig hygiejne. I seng eller stol mere 50% af dagtiden,							
4= Fuldstændig ude af stand til at tage vare på sig selv og konstant sengeliggende.							
Co-morbiditetscore < 3 ³⁾					ja	nej	
Eksklusionskriterier:							
Tidligere medicinsk kræftbehandling, herunder behandling med aromataseinhibitorer, uanset indikation					nej	ja	
Fjernmetastaser eller bilateral brystkræft (udelukket med minimum rtg.thorax (indenfor de seneste 12 uger), bilateral mammografi og normale blodprøver)					nej	ja	
Anden aktiv malign sygdom indenfor de sidste 5 år, undtaget adækvat behandlet og helbredt carcinoma in situ cervicis eller non-melanom hudkræft					nej	ja	
Behandling med et ikke-godkendt lægemiddel indenfor de sidste 30 dage					nej	ja	

Patient nr :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Skemaet udfyldt af:	
Dato for randomisering :	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		Navn: _____ (BLOKBOGSTAVER)
Randomiseret til:			Sign.: _____
<input type="checkbox"/> Regime 1:	Mastektomi/lumpektomi efterfulgt af adjuverende behandling med letrozol i 5 år.		Dato.: _____
<input type="checkbox"/> Regime 2:	:4 mdrs. behandling med letrozol efterfulgt af mastektomi/ lumpektomi.		
Patienter med PD under behandling med letrozol vil blive tilbudt postoperativ kemoterapi iht. DBCg's retningslinier			

1) skal indberettes på DBCg patologiskema: biopsi før neo_adjuverende medicinsk behandling
 2) skal indberettes på DBCg skema for hæmatologi og biokemi
 3) skal indberettes på DBCg skema for comorbiditet

Patientpopulation: alle patienter > 60 år med ER positive tumorer > 2 cm.

Generelt om sentinel node operation

Hos patienter der deltager i REAL forsøget udføres der sentinel node (SN) biopsi i henhold til DBCG's generelle kirurgiske retningslinier. Proceduren for SN er i detaljer beskrevet på DBCG's hjemmeside (www.dbcg.dk). SN udføres således kun hos patienter, der ikke har fået påvist lymfeknude-metastasering i forbindelse med den diagnostiske udredning.

Patienter i regime 1 (adjuverende letrozol)

Indikationen for og gennemførelsen af SN er beskrevet i DBCG's retningslinier (www.dbcg.dk).

Patienter i regime 2 (neoadjuverende letrozol)

Hvis der hos patienter, der randomiseres til neoadjuverende letrozol, er indikation for SN, udføres SN før start letrozol. Frysemikroskopi får ingen konsekvens og udføres derfor ikke.

En evt. gentagelse af SN i forbindelse med det definitive kirurgisk vil afhænge af responset på behandlingen med letrozol og fundet ved 1. SN:

Tumor er uændret eller mindre

1. Første SN var negativ:
SN gentages ikke som rutine, og der foretages ikke aksilrømning. Patienten tilbydes at SN-proceduren udføres. Der foretages der ikke aksilrømning hvis 2. SN ikke kan påvises.
2. Isolerede tumorceller i 1. SN:
SN gentages, og aksilrømning udføres ved positiv SN. Der foretages der ikke aksilrømning hvis 2. SN er negativ eller ikke kan påvises.
3. Mikro- eller makrometastaser i 1. SN:
SN gentages, og aksillen rømmes (uanset resultatet af 2. SN).

Tumor er vokset

4. Første SN var negativ:
SN gentages og hvis 2. SN er positiv foretages der aksilrømning.
5. Isolerede tumorceller i 1. SN:
SN gentages, og aksillen rømmes (uanset resultatet af 2. SN).
6. Mikro- eller makrometastaser i 1. SN:
SN gentages, og aksillen rømmes (uanset resultatet af 2. SN).

Baggrund for strategien for sentinel node biopsi

Sentinel node biopsi medfører en betydelig reduktion i armmorbiditet efter operation for brystkræft hos patienter, der er lymfeknudenegative, men risikoen er ikke elimineret¹⁻⁴. I det engelske randomiserede ALMANAC studium, fandt man således ved spørgeskemaundersøgelse at 7% af patienterne oplevede betydelig hævelse af den afficerede arm 18 måneder efter operationen i forhold til 14% efter ALND. Tilsvarende havde 9% føleforstyrrelse mod 19% i den aksilrømmede gruppe. I den danske undersøgelse af Husted Madsen et al.⁴ var der tilsvarende relativt høje angivelser af subjektive gener (hævelse 7% vs. 44%; sensitivitetforstyrrelse 13% vs. 40%). Imidlertid fandt man her ved objektiv undersøgelse ingen effekt på armvolumen efter SN, mens der sås en beskedent øgning af armvolumen i den aksilrømmede gruppe.

Der foreligger kun et enkelt arbejde, der belyser betydningen af at gentagne SN proceduren efter neoadjuverende medicinsk behandling⁵. I det arbejde, hvor der blev givet neoadjuverende kemoterapi, udførtes gentagen SN med efterfølgende aksillrømning hos 13 patienter, der inden start på kemoterapi var fundet lymfeknudepositive ved SN. Proceduren kunne gennemføres hos 12 (92%), og der var metastase i 2. SN hos 8. I de 5 tilfælde, hvor der ikke var metastase i 2. SN, fandt man heller ikke metastase i de øvrige lymfeknuder (falsk negativ rate 0%). Denne undersøgelse peger således på, at SN-metoden kan udføres igen efter neoadjuverende behandling. Undersøgelsen belyser dog ikke spørgsmålet om den ekstra procedure forøger risikoen for senfølger.

Risikoen for at tumoren i brystet vokser under neoadjuverende letrozol er meget lille, men hvis tumor er vokset kan lymfeknudestatus også være ændret. Derfor anbefales SN proceduren gentaget hos patienter med progression af tumoren under neoadjuverende letrozol. Det er anses for usandsynligt at lymfeknudestatus i aksillen forværres, hvis tumoren i brystet er skrumpet eller er uændret under neoadjuvant letrozol. Der bør tages hensyn til risikoen for armmorbiditet, hvorfor det ikke generelt anbefales, at SN gentages ved den definitive operation, hvis 1. SN var negativ. På den anden side ved vi ikke, om den gentagne SN-biopsi i nogle tilfælde vil kunne afsløre metastaser, der ikke tidligere er blevet fundet. Derfor tilbydes det til patienterne som en mulighed. Hvis 1. SN indeholdt isolerede tumorceller, gentages SN, og resultatet lægges til grund for håndteringen af aksillen. Selv ved respons på tumoren i brystet rømmes aksillen hvis 1. SN indeholder mikro- eller makrometastaser.

Den angivne strategi vil kunne medvirke til at besvare tre væsentlige spørgsmål vedr. anvendelsen af SN ved fastlæggelse af lymfeknudestatus hos patienter med brystkræft:

1. Metodens anvendelighed ved gentagen procedure. I denne sammenhæng vil forsøg på gentagen SN-biopsi hos alle de patienter, der har fået udført SN før start på neoadjuverende behandling, kunne give et estimat af detektionsraten.
2. Metodens anvendelighed efter neoadjuverende letrozol. Også her er detektionsraten interessant, men samtidig vil man også få belyst, om frygten for, at neoadjuverende endokrinbehandling kan medføre at lymfeknudestatus ændres fra positiv til negativ, og at SN udført ved definitiv operation derfor ikke vil detektere alle patienter med positiv lymfeknudestatus, er berettiget.
3. I det omfang patienterne vil vælge gentagen SN efter negativ 1. SN, vil Metodens anvendelighed som yderligere sikring af, at der er sygdomsprogression under behandlingen. Spørgsmålet i den forbindelse er, om der vil være patienter, der oprindeligt var SN negative, som ved den definitive operation findes aksilpositive.

Referencer

- (1) Helms G, Kuhn T, Moser L, Rimmel E, Kreienberg R. Shoulder-arm morbidity in patients with sentinel node biopsy and complete axillary dissection--data from a prospective randomised trial. *Eur J Surg Oncol* 2009; **35**(7):696-701.

- (2) Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol* 2005; **92**(1):23-31.
- (3) Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM et al. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **95**(3):279-293.
- (4) Madsen AH, Haugaard K, Soerensen J, Bokmand S, Friis E, Holtveg H et al. Arm morbidity following sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection: a study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Breast* 2008; **17**(2):138-147.
- (5) Khan A, Sabel MS, Nees A, Diehl KM, Cimmino VM, Kleer CG et al. Comprehensive axillary evaluation in neoadjuvant chemotherapy patients with ultrasonography and sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2005; **12**(9):697-704.

Information til patienter, der før operation for brystkræft har valgt at få letrozol i 4 måneder

Indledning

Denne information er et tillæg til de oplysninger, du allerede har fået om antihormonbehandling med letrozol og REAL forsøget.

Du har desværre fået påvist en kræftsvulst i brystet, og diagnosen er bekræftet via rutineundersøgelser på de vævsprøver som er udtaget fra svulsten i dit bryst. Der er på vævsprøverne også foretaget undersøgelser, der viser at svulsten er hormonreceptor positiv og HER2 negativ.

Du ønsker ikke at deltage i forsøget og har valgt at få behandling med letrozol i 4 måneder før brystoperationen. Før du starter på letrozol skal du dog have lagt en clips, der kan vise hvor svulsten er lokaliseret i brystet. Dette skyldes at letrozol kan få svulsten til at forsvinde og clipsen kan så vise, hvor operationen skal foretages.

Forskning

Vi vil nu spørge dig om vi, i forbindelse med at du får lagt clipsen ind i svulsten, må tage yderligere to vævsprøver (som tages samtidigt), samt en blodprøve (som tages samtidig med rutine blodprøver).

Disse ekstra prøver vil senere blive anvendt til forskning, som gennemføres af Den Danske Brystkræftgruppe (DBCG), som led i et klinisk forsøg vedrørende behandling af patienter med brystkræft. Formålet med forskningen er at udvikle mere effektiv diagnostik og en bedre behandling af patienter med kræftsvulster i brystet.

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

Behandling

Din behandling vil ikke blive ændret som følge af at du donerer væv til forskning. Vi respekterer fuldt ud din beslutning vedrørende rækkefølgen af den kirurgiske og medicinske behandling, og de ekstra vævs- og blodprøver vil alene blive anvendt til forskning.

Frivillighed

Det er naturligvis frivilligt at give tilladelse til at vi tager ekstra vævsprøver og en blodprøve. Hvis du giver din tilladelse, beder vi om din underskrift på vedlagte samtykke- og fuldmagtserklæring.

Hvis du skriver under, men senere fortryder, kan du på et hvert tidspunkt trække dit tilsagn tilbage. De opbevarede prøver vil herefter blive destrueret.

**Samtykke og fuldmagt
til
Videnskabelige undersøgelser på vævs- og blodprøver**

Undertegnede

Navn:

.....
(Evt. patient label)

Fødselsdato:

.....
(Evt. patient label)

Erklærer:

- at jeg er indforstået med at der tages to ekstra vævsprøver og en blodprøve,
- at jeg er blevet grundigt informeret om formålet 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 biologiske materiale der bliver udtaget, opbevares med henblik på. fremtidig forskning,

Min accept 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:

Deltager information

Protokol DBCG 07-REAL dateret 10. oktober 2010.

Et videnskabeligt forsøg med enten operation efterfulgt af medicinsk behandling eller medicinsk behandling efterfulgt af operation til patienter med brystkræft.

Protokoltitel: Et åbent forsøg med randomisering til postoperativ versus primær endokrin terapi hos patienter 60 år eller ældre med østrogen receptor positiv brystkræft og tumor større end 1 cm.

DBCG 07-REAL. Dansk udgave. DBCG's Forretningsudvalg Version 20 august 2008.
Forsøget er gennemgået og skriftligt godkendt af:

- De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden, journal nr. H-C-2008-129
- Lægemiddelstyrelsen, journal nr. 2612-3912 og EudraCT journal nr. 2008-005067-33
- omfattet af Datatilsynets generelle tilladelse, journal nr. 2007-58-0015

Indledning.

Du har desværre fået påvist en kræftsvulst i brystet, og på baggrund af de undersøgelser, du allerede på nuværende tidspunkt har fået udført, vil vi anbefale dig en kombination af operation og medicinsk behandling med antihormon.

Vi henvender os til dig for at spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg. Først når du har læst den skriftlige patientinformation samt modtaget den mundtlige information fra lægen, kan du tage stilling til, om du vil deltage i forsøget.

Formålet med forsøget, er at sammenligne effekten og eventuelle bivirkninger af 1) operation først efterfulgt af medicinsk behandling med antihormon eller 2) antihormon behandling først efterfulgt af operation.

I forsøget vil deltage ca. 1500 patienter fra 11 hospitalsafdelinger i Danmark. Forsøget udføres af DBCG (Den Danske Brystkræftgruppe), som er en landsdækkende samarbejdsorganisation af samtlige afdelinger i Danmark, der er 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 blevet eller vil blive informeret mundtligt om forsøget af en læge, eventuelt sammen med dine pårørende, og her får du 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. Vi har vedlagt et dokument, hvori Den Centrale Videnskabetiske Komite gennemgår dine rettigheder.

Hvis du beslutter dig for at indgå i forsøget, skal du underskrive en samtykkeerklæring/ fuldmagts-erklæring, som er vedlagt deltagerinformationen.

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. I så fald vil evt. opbevarede vævs- og blodprøver blive destrueret. 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 din sygdom her i afdelingen.

Operation for brystkræft.

Operation for brystkræft omfatter dels operation af knuden i brystet, dels operation i armhulen.

Operation i brystet

Knuden i brystet skal fjernes med ca. 1 cm af det normale brystvæv omkring knuden. Det kan enten foregå som en brystbevarende operation (lumpektomi) eller som en fjernelse af hele brystet (mastektomi). Dette afhænger blandt andet af, hvor stor knuden er i forhold til brystets størrelse og/eller hvor i brystet knuden ligger.

Operation i armhulen

Hvis der er fundet kræftceller i en lymfeknude i armhulen ved ultralyd undersøgelse og celleprøve, fjerner man alle lymfeknuderne i den nederste del af armhulen (aksildissektion).

Hvis lymfeknuderne har set normale ud ved undersøgelserne før operationen, foretages en skildvagtlymfeknude (sentinel node) operation. Vi benytter betegnelsen skildvagtlymfeknude for den eller de lymfeknuder, der først modtager lymfevæske fra brystet. Under operationen lokaliserer lægen skildvagtlymfeknuden ved hjælp af en indsprøjtning af sporstof i brystet. Lymfeknuden fjernes og haste undersøges for spredning af kræftceller. Hvis den frikendes, fjernes der ikke flere lymfeknuder. Hvis den derimod er angrebet fjernes alle lymfeknuderne.

Hvis der kun findes meget få kræftceller i skildvagtlymfeknuden, kan spredning ofte ikke opdages ved haste undersøgelsen, men først ved den senere endelige undersøgelse. Hvis dette er tilfældet, kan der blive tale om en fornyet operation af lymfeknuder i armhulen på et senere tidspunkt.

Det er ikke afklaret om medicinsk behandling kan påvirke udfaldet af undersøgelsen af skildvagtlymfeknuden. Hvis du skal følge behandling 2, hvor du skal have antihormon behandling før den endelige operation, vil skildvagtlymfeknude operationen derfor finde sted, før den medicinske behandling påbegyndes. Afhængigt af hvordan behandlingen med antihormon virker, vil der kunne blive tale om at gentage undersøgelsen af skildvagtlymfeknuden, efter de første fire måneders behandling i forbindelse med den endelige operation. Hvis man mener du har gavn af yderligere en skildvagtlymfeknude operation, vil man tilbyde dig det, når 4 måneders letrozol behandling er gennemført.

Medicinsk behandling af brystkræft

I nogle tilfælde er der en risiko for, at kræftceller kan have revet sig løs fra knuden i brystet og med blodet er ført rundt til andre dele af kroppen. Derfor suppleres den kirurgiske behandling ofte med medicinsk behandling, som kommer rundt i hele kroppen og som kan forhindre, at disse kræftceller begynder at vokse og danne nye kræftsvulster på et senere tidspunkt.

Der er 2 former for medicinsk behandling: Kemoterapi eller anti-østrogen behandling. Specielle undersøgelser, som er foretaget på svulstvævet, viser, at det hos dig vil være mest fordelagtigt at anvende anti-østrogen behandling, idet svulsten var, hvad vi kalder hormonreceptorpositiv.

Hvorfor anti-østrogen behandling?

De fleste brystkræftsvulster vokser bedst, når små mængder af det kvindelige kønshormon, østrogen, er til stede. Kvinder, der har passeret overgangsalderen, danner stadig det kvindelige kønshormon østrogen. Østrogenerne bliver dog ikke længere dannet i æggestokkene, men ved omdannelse i fedt- og bindevæv af andre hormoner, som stammer fra binyrerne.

I dag findes forskellige former for medicin, som kan modvirke østrogens indflydelse på væksten af brystkræft, enten ved at forhindre, at østrogen bindes til kræftcellerne (tamoxifen) eller ved at hæmme dannelsen af østrogen (aromatasehæmmer). Disse behandlinger betegnes anti-østrogen behandling.

Hvordan gives anti-østrogen behandling?

Behandling med både tamoxifen og aromatasehæmmer gives som tabletter. Standard har tidligere været at give tamoxifen i 5 år, men nyere undersøgelser med forskellige aromatasehæmmere har vist, at der kan opnås den samme eller bedre effekt, hvis man enten helt erstatter 5 års tamoxifen behandling med 5 års behandling med aromatasehæmmer, eller hvis man giver begge stoffer, først to års behandling med tamoxifen og herefter 3 års behandling med aromatasehæmmer. Begge de to former for anti-østrogen behandling anbefales nu både internationalt og herhjemme. På nuværende tidspunkt vides det ikke, om der er forskel i effekten af de to former for behandling. I dette forsøg anvendes alene aromatasehæmmer (Letrozol).

Gener ved anti-østrogen behandling.

Nogle af bivirkningerne er identiske med symptomer på overgangsalder på grund af stoffernes anti-østrogenvirkning. Disse bivirkninger er milde til moderate, og de har meget sjældent en sådan grad, at det er nødvendigt at ophøre med behandlingen.

De bivirkninger, som er set ved behandling med Letrozol omfatter: Hedeture og smerter i muskler og led. Meget sjældent ses Udtynding af håret, træthed, hovedpine, svimmelhed, forstoppelse, kvalme og/eller opkastning, spiseforstyrrelser (vægttab/vægtøgning), udslæt, væskeophobning i kroppen, åndedrætsbesvær og årebetændelse. Der er imidlertid set øget tendens til knogleskørhed, hvorfor der anbefales dagligt tilskud af kalk og D-vitamin.

Generelt gælder dog, at Letrozol forebygger dannelsen af en ny kræftknode i det andet bryst.

Hvad går forsøget ud på?

Forsøget går ud på at sammenligne to forskellige behandlingsstrategier: operation først efterfulgt af antiøstrogen behandling, eller antiøstrogen behandling først efterfulgt af operation. Undersøgelsen gennemføres hos patienter 60 år eller ældre med østrogenreceptor-positiv brystkræft og tumor større end 1 cm. Formålet er at belyse:

- Nedsættelse af risikoen for tilbagefald af sygdommen
- Eventuelle bivirkninger.

Endvidere vil der blive foretaget videnskabelige undersøgelser på vævsprøverne udtaget på diagnosetidspunktet, samt på blodprøver udtaget på samme tidspunkt. Det samme gælder vævsprøver udtaget i tilslutning til operationen. Disse undersøgelser foretages med det formål yderligere at kunne forbedre behandlingen af fremtidige patienter.

Hvorledes foregår forsøget?

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

Behandling 1.

Operation med fjernelse af knuden enten ved brystbevarende operation eller ved fjernelse af brystet kombineret med operation af lymfeknude (-r) i armhulen. Dette sker enten i form af fjernelse af skildvagtlymfeknuden alene og/eller fjernelse af alle lymfeknuderne i armhulen.

Efter operationen gives 5 års tabletbehandling med Letrozol.

Behandling 2.

Hvis der ikke er fundet tegn til spredning af kræftceller i armhulen, foretages operation med undersøgelse af skildvagtlymfeknude og herefter gives 4 måneders tabletbehandling med Letrozol. Hvis der er fundet spredning i armhulen, kan man ikke få yderligere oplysninger ved at operere og går derfor direkte til behandling med Letrozol. Efter 4 måneder foretages operation med enten brystbevarende operation eller fjernelse af brystet. I armhulen foretages enten gentagen skildvagtlymfeknude undersøgelse med fjernelse af yderligere lymfeknuder, hvis der her påvises spredning til skildvagten eller hvis der fra starten var påvist spredning til lymfeknuder foretages fjernelse af alle lymfeknuderne i armhulen.

Efter operationen fortsættes tabletbehandling med Letrozol i 4 $\frac{3}{4}$ år.

”Hvis du ikke ønsker at deltage i forsøget, taler du med lægen om, hvilken behandling du kan få i henhold til afdelingens almindelige praksis.”

Hvordan vil du blive undersøgt, hvis du deltager i forsøget?

Deltagelse i forsøget medfører lidt flere kontroller end vi rutinemæssigt tilbyder. Det indebærer også ekstra vævsprøve fra knuden og ekstra blodprøver ved starten af din behandling samt efter 4 måneder.

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. Der bliver rutinemæssigt taget et røntgenbillede af lungerne samt en blodprøve for at kontrollere lever-, nyre-, knogle-, og knoglemarvsfunktionen.

Under og efter behandlingen med Letrozol, vil vi tilbyde dig regelmæssig kontrol i afdelingen eventuelt sammen med dine pårørende. I begyndelsen (det første halve år) hver 2. måned, senere med 6-12 måneders mellemrum i op til 10 år. Ved disse kontroller vil du få lejlighed til at stille spørgsmål af betydning for behandlingen og forløbet.

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 eventuelle nyopståede smerter, hoste, åndenød og nyopståede knuder omkring arret, i armhulen eller i det andet bryst.

Ved kontrollerne under behandling med Letrozol, vil vi også bede dig om, at give oplysninger om eventuelle bivirkninger, ved at udfylde et bivirkningsskema.

Forskning

Vi vil nu spørge dig om vi må supplere den nødvendige vævsprøve med yderligere to vævsprøver samt en blodprøve (som tages samtidig med rutine blodprøver).

Disse ekstra prøver vil senere blive anvendt til forskning, som gennemføres af Den Danske Brystkræftgruppe (DBCG), som led i et klinisk forsøg vedrørende behandling af patienter med brystkræft (DBCG 07-REAL). Formålet med forskningen er at udvikle mere effektiv diagnostik og en bedre behandling af patienter med knuder i brystet.

Disse fremtidige forskningsprojekter kan kun ske med tilladelse fra en videnskabetisk komité.

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

Frivillighed

Det er naturligvis frivilligt at give tilladelse til at vi tager ekstra vævsprøver og en blodprøve. Hvis du giver din tilladelse beder vi om din underskrift på vedlagte samtykke- og fuldmagtserklæring.

Hvis du skriver under, men senere fortryder, kan du på et hvert tidspunkt trække dit tilsagn tilbage. De opbevarede prøver vil herefter blive destrueret.

Kræver behandlingen med antiøstrogen særlige forholdsregler?

Nej, det gør den ikke.

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

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 medføre nogle få ekstra besøg i afdelingen, nogle ekstra biopsier og blodprøver.

De fleste af de, som ved randomiseringen udtrækkes til at gennemgå Behandling 2, skal gennemgå en ekstra operation i forhold til de, som udtrækkes til at gennemgå Behandling 1.

Det er påvist, at behandling med antiøstrogen før operation, kan få knuden i brystet til at mindskes og dermed øge muligheden for at kunne få foretaget en brystbevarende operation i stedet for fjernelse af brystet. Hos nogle få kan man dog i de 4 måneder med antiøstrogen behandling risikere at se en vækst i knuden, som kan gøre det nødvendigt med en større operation. Det giver dog samtidig mulighed for at ændre den medicinske efterbehandling fra en antiøstrogenbehandling, som ikke har virket på knuden til en anden medicinsk behandling i form af kemoterapi.

I øvrigt forventes deltagelse i forsøget 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 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, som fx kemoterapi.

Endvidere har DBCG eller myndighederne ret til at afslutte undersøgelsen 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 De Videnskabetiske Komitéer, Lægemiddelstyrelsen, Datatilsynet samt eventuelle 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 antiøstrogen-tabletterne betales af afdelingen. Til delvis dækning af meromkostningerne, forbundne med forsøget, har afdelingen modtaget økonomisk støtte fra Det Strategiske Forskningsråd for Sundhed og Sygdom (Videnskabsministeriet) på kr. 80.000. I tillæg støtter medicinalfirmaet Novartis årligt hver patients deltagelse med kr. 3.135 for. Pengene indsættes på afdelingens forskningskonto, som administreres af hospitalet. Det deltagende personale har ingen økonomisk interesse i forsøget.

Er det muligt at få aktindsigt?

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

Hvis du får fjernet brystet, vil der blive tilbudt strålebehandling, hvis knuden har bredt sig til lymfeknuderne i armhulen, eller hvis knuden i brystet er over 5 cm stor. Strålebehandlingen gives mod brystvæggen og mod lymfeknuder i området.

Hvis du har fået foretaget brystbevarende operation, vil du blive tilbudt strålebehandling mod det resterende bryst og evt. mod lymfeknuder i området (hvis sygdommen har spredt sig til lymfeknuderne i armhulen).

Strålebehandlingen varer få minutter og gives dagligt fem dage om ugen i 5-6 uger. Du vil senere, eller når som helst du ønsker det, få yderligere information om strålebehandlingen.

Anden medicinsk behandling

Behandlingen med antiøstrogen efter operation (brystbevarende operation eller fjernelse af brystet) i Behandling 2 forudsætter, at der under behandlingen med antiøstrogen før operation, er sket en stabilisering eller et svind af svulstens størrelse. Hvis den er blevet større vil behandlingen med antiøstrogen efter operation blive erstattet af kemoterapi. Du vil i så fald få supplerende detaljeret information herom.

Vævsprøver

Der er allerede foretaget forskellige rutinemæssige undersøgelser på vævsprøven fra knuden i brystet. Disse har til formål at fastslå knudens karakter og knudens hormon receptor status, for hermed at kunne tilrettelægge den optimale behandling til dig. Hvis der, efter at alle rutineundersøgelserne er afsluttet, er væv tilovers eller hvis der er udtaget ekstra vævsprøver, vil dette væv blive anvendt til forskellige videnskabelige undersøgelser. Som led i undersøgelsen, skal der tages yderligere fire vævsprøver samt en blodprøve. Samtidig med at der tages supplerende vævsprøver vil der i tilfælde af, at du indgår i Behandlingsarm 2, blive anbragt en lille metalklips i knuden i brystet. Denne skal markere området, således at man kan genfinde det, hvis den medicinske behandling medfører, at svulsten helt forsvinder. Det samme gælder for de ekstra blodprøver, som allerede er taget. Formålet hermed er yderligere at kunne forbedre tilrettelæggelsen af behandlingen for fremtidige patienter.

Afslutningsvis vil vi understrege, at 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.

Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt.

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kan kun 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
- opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. 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 mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet

(Dette tillæg udgives af Den Centrale Videnskabsetiske komité og kan vedhæftes den skriftlige information om det biomedicinske forskningsprojekt. Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet)

Samtykkeerklæring og fuldmagt

Et videnskabeligt forsøg med forskellig rækkefølge af operation og medicinsk behandling til patienter over 60 år med receptor-positiv brystkræft og tumor større end 1 cm

Undertegnede

Navn:(Evt. patient label)

Fødselsdato:(Evt. patient label)

Erklærer:

- at jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til 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 accepterer at vævs- og blodprøver kan udtages som led i forsøget samt at det fra vævs- og blodprøver, der er tilovers efter at de forskellige rutinemæssige undersøgelser er foretaget, må opbevares og anvendes til videnskabelige undersøgelser.
- at jeg giver fuldmagt til, at min patientjournal kan blive set af en medarbejder fra DBCG, Lægemiddelstyrelsen, Den Videnskabsetiske Komité, Datatilsynet eller tilsvarende udenlandske myndigheder i indtil 15 år efter afslutning (jf. § 20 i Lov om patienters retsstilling, lov nr. 482). Denne fuldmagt gælder kun oplysninger, som direkte vedrører forsøget, og kan til enhver tid trækkes tilbage. Alle oplysninger behandles strengt fortroligt, i overensstemmelse med myndighedernes krav.

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:

DBCG 07-REAL

Lægmandsresumé

Forsøgets titel

Et åbent forsøg med randomisering til primær versus postoperativ endokrin terapi hos patienter over 60 år med østrogen ($\geq 10\%$) receptor positiv, HER2 negativ brystkræft og tumor på >1 cm.

Formål

At undersøge om risikoen for tilbagefald er forskellig, afhængig af om letrozol starter 4 måneder før eller efter operation for østrogenfølsom brystkræft hos patienter der er 60 år eller ældre og har en tumor der er mere end 1 cm stor. Desuden at vurdere, om starttidspunktet for letrozol, har betydning for overlevelsen og om behandlingen kan individualiseres, når letrozol gives før operation.

Metode

Forsøgsdeltagere over 60 år med tidlig brystkræft og en østrogenreceptor positiv og HER2 negativ tumor der er 1 cm eller større bliver inddelt i to lige store grupper ved lodtrækning foretaget af en computer i DBCG's sekretariat.

Gruppe 1 gennemgår operation for brystkræft før start af letrozol medens

Gruppe 2 modtager letrozol i fire måneder før operationen

Hovedendemålet er levetid uden tilbagefald af brystkræft, og desuden sammenlignes den totale levetid for de to grupper. I tillæg undersøges om biomarkører (mutationer og antal genkopier) eller proteiner kan forudsige, hvem der opnår en længere levetid eller levetid uden tilbagefald, som følge af at letrozol gives før operationen.

Baggrund

Patienter, der får påvist brystkræft og enten har en stor tumor i brystet eller har lokal spredning, får ofte medicinsk behandling inden operationen, også selv om det på diagnosetidspunktet vurderes at operation kan være mulig. Kemoterapi anvendes i den situation især til yngre patienter og til patienter, der har tumorer, der ikke er følsomme for hormonbehandling. Antihormonbehandling anvendes tilsvarende til ældre patienter med hormonfølsomme tumorer.

Patienter der er ældre end 60 år og som har en hormonfølsom tumor der er 1 cm eller større, vil under alle omstændigheder i dag få tilbudt 5 års antihormonbehandling og vil ikke blive anbefalet kemoterapi hvis tumoren samtidig er HER2 negativ. Bestemmelse af om tumoren er østrogenfølsom sker vha. en immunfarvning på en vævsprøve fra tumoren, men på trods af en positiv test, vil ca. 50 % af patienterne ikke få gavn af antihormonbehandling. Patienter med falsk positive tests kunne potentielt få gavn af kemoterapi, men på nuværende tidspunkt kan disse patienter kun identificeres, hvis antihormonbehandlingen gives inden operationen. Der er ikke gennemført store forsøg baseret på lodtrækning, som kan belyse om det er mest fordelagtigt, først at operere for brystkræft eller først at give medicinsk behandling. Derimod er det i mindre forsøg vist, at aromatasehæmmere og specielt letrozol bør foretrækkes, frem for tamoxifen eller andre endokrine behandlinger, hvis behandlingen gives før operation. Med aromatasehæmmer kan der således både opnås tumorskrumpning og en større chance for at få en brystbevarende operation.

Bivirkninger, risici og ulemper

Aromatasehæmmere anvendes rutinemæssigt udenfor forsøget og gives på samme indikation, i samme dosis og af samme varighed som i forsøget. Udsættelse af operationen kan medføre at tumoren vokser og kan i sjældne tilfælde medføre, at operation ikke er mulig. Samtidigt vil vækst af tumoren give klarhed over at tumoren ikke er hormonfølsom, hvilket indebærer fordele for patienten, idet en uvirksom og langvarig antihormonbehandling kan afbrydes. Endvidere vil patienter med hormonfølsomme tumorer kunne få gavn af kemoterapi og vil få tilbud om kemoterapi.

Forsøgspersoner

Det planlægges at inkludere 1500 danske patienter med brystkræft mellem 1. september 2008 og 31. august 2014. Patienterne modtager letrozol i 5 år og følges derefter i yderligere 5 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 in- 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 blodprøver og tumorvæv 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.

Finansiell støtte er opnået fra *Det Strategiske Forskningsråd* og lægemiddelfirmaet *Novartis* (Bilag 13). Støtten er dog begrænset og patienternes information og behandling, gives derfor indenfor de deltagene afdelingers rammer.

Videnskabsetisk redegørelse

I forsøget anvendes der to forskellige strategier, begge strategier anvendes rutinemæssigt og har ikke tidligere være sammenlignet i et stort anlagt forsøg. Til brug for forskning tages samtidig med rutineprøver tre ekstra blodprøver og der udføres forsøg på det kræftvæv, der fjernes i forbindelse med deltagernes diagnose og operation for brystkræft. Operation, og strålebehandling gives upåagtet af en evt. deltagelse i forsøget. Hvis det, som led i forsøget påvises, at patientens tumor ikke responderer på antihormonbehandling, vil patienten få fuld information om dette og herunder information om kemoterapi. Der foretages en nøje registrering af bivirkninger hos patienter, der deltager i forsøget, og dette kan være til ulempe for patienten.

DBCG 07-REAL

Økonomi og finansielle aftaler

Sponsor

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

Forsøgsansvarlig

Overlæge ph.d. Bent Ejlerlsen er hovedansvarlig (principal investigator) for DBCG 07-REAL.

Økonomi

DBCG 07-REAL er kun delvis eksternt finansieret, og patienterne informeres og behandles indenfor de deltagende afdelingers rammerne.

Fra Programkomiteen for Fødevarer og Sundhed under Det Strategiske Forskningsråd og fra lægemiddelfirmaet *Novartis* er givet tilsagn om finansiel støtte til gennemførelsen af forsøget ekstra laboratoriearbejde, indsamling og behandling af data samt afrapportering af forsøget.

Finansiel støtte fås således fra:

1. *Det Strategiske forskningsråd* der har bevilliget:
 - kr 12.000.000 kr til individualisering af behandlingen af brystkræft, og heraf kr 1.200.000 til information af patienterne, koordination af udredningen og indsamling af blod- og vævprøver via de kirurgiske afdelinger
2. Lægemiddelfirmaet *Novartis*, der har bevilliget
 - 3.300.000 € (ca. 24.310.770 kr) til de behandlende kirurgiske og onkologiske afdelinger til aflønning af projektsygeplejersker, forsendelse af arkiveret tumurvæv monitorering via DBCG og administration. Beløbet svarer til 2.200 € per patient der deltager i forsøget.

Totalt er der tilsagn om støtte på kr 25.510.777.

Patientpopulation: Patienterne rekrutteres fra arm 2 i DBCG 07-REAL studiet. Det vil sige at det drejer sig om de patienter med hormon receptor positive tumorer der er randomiseret til 4 måneders præoperativ behandling med 2,5 mg letrozol dagligt. Der vil kun blive inkluderet patienter fra de institutioner hvor der er en nuklearmedicinsk afdeling der deltager i projektet.

Deltagende nuklearmedicinske afdelinger:

PET & Cyklotronenheden, Rigshospitalet

Klinisk fysiologisk og nuklearmedicinsk afd., Herlev Hospital

Nuklearmedicinsk afd., Vejle og Give Sygehus

PET & Cyklotronenheden, Odense Universitetshospital

Nuklearmedicinsk afd., Aalborg Sygehus

Eksklusionskriterier:

Udover DBCG 07-REAL studiets eksklusionskriterier suppleres med følgende der er relaterede til skanningsproceduren:

5. Inflammatorisk brystkræft
6. Diabetes
7. Klaustrofobi
8. Svær overvægt (> 100 kg)

Design:

Patienterne skannes i alt tre gange. Første skanning før udtagning af ekstra vævsprøver. Anden skanning efter 14. dages behandling med aromatasehæmmer og sidste skanning umiddelbart inden operation.

Metode:

Patienten undersøges alle gange på samme skanner og på samme måde, dvs uden eget tøj på overkroppen men tildækket af et klæde/tæppe, liggende på ryggen og med armene over hovedet. For at patienten ligger på samme måde ved alle skanningerne vil isocentrum være det sted hvor medianen krydser en linie trukket gennem papillae mammae.

Patienten skal være fastende i min. 6 timer, men må gerne drikke vand. Der gives en intravenøs injektion af ca. 200 MBq ¹⁸F-FDG i den kontralaterale armene. Ca. 60 minutter senere gennemføres skanningen. Skanningen indledes med en lavdosis CT scanning (CT/AC) over brystpartiet. Dette varer ca. 25 sekunder. Liggende på det samme lege kører patienten længere ind i scanneren og får udført PET-skanningen, der varer ca. 10 minutter. Den foregår som en emissionsscanning med 6 min. per Field of View. CT data anvendes til attenuationskorrektion af PET data.

Skanningerner vil kun blive brugt til bestemmelse af FDG-optaget i primærtumor og eventuelle metastasesuspekterede foci i axillen, hvorfor der ikke udfærdiges svar til henvisende afdeling.

Etiske overvejelser:

Undersøgelsen vil ikke medføre gener for patienten andet end det stik der er forbundet med indgift af glucoseanaloge FDG. Stråledosis fra ¹⁸F-FDG-PET CT/AC skanningerne er ca. 4,8 mSv for hver

(3,8 mSv fra ¹⁸F-FDG-PET + 1,0 mSv fra CT). Samlet får patienten en stråledosis på 14,4 mSv.

Dette

svarer til ca. 5 gange den årlige baggrundsstråling i Danmark. Man kan teoretisk beregne, at risikoen for at pådrage sig en dødelig cancer øges fra de 25%, der gælder for hele befolkningen, til December 2008

25,03%. På grund af patientens grundmorbus medtages denne beregning ikke i patientinformationen.

Evaluering:

Den terapiinducerede ændring i tumorernes optag af ^{18}F -FDG sammenholdes med den kliniske, mammografiske og patologiske grad af tumorrespons. Endvidere sammenholdes tumorernes ^{18}F -FDG-optag og den terapiinducerede ændring af tumorernes ^{18}F -FDG-optag med invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) og total overlevelse (OS).

Deltager information

Værdien af PET skanning med 18-F FDG til terapimonitorering

Information til patienter i protokol DBCG 07-REAL som modtager letrozol i fire måneder før operationen

DBCG 07-REAL. Dansk udgave. DBCG's Forretningsudvalg Version 20 august 2008.

Forsøget er gennemgået og skriftligt godkendt af:

- De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden, journal nr. H-C-2008-129
 - Lægemiddelstyrelsen, journal nr. 2612-3912 og EudraCT journal nr. 2008-005067-33
- omfattet af Datatilsynets generelle tilladelse, journal nr. 2007-58-0015

Vi henvender os til dig for at spørge, om du vil deltage i et videnskabeligt forsøg der vedrører behandlingen af din sygdom.

Formålet med forsøget, er at undersøge om en PET-scanning kan forudsige om din antihormonbehandling vil virke. Hvis dette viser sig muligt vil dette kunne bruges i fremtiden til en mere målrettet behandling.

Baggrund for forsøget

Kræftceller deler sig hurtigt og har derfor behov for mere sukker end de fleste normale celler. PET-skanning (Positron Emissions Tomografi) er en meget følsom undersøgelse, hvor man ved hjælp af radioaktivt mærket sukker kan påvise de steder i kroppen, hvor der sker en speciel stor sukkeroptagelse, f.eks. i kræftsvulster. Hvis kemoterapi eller antihormonbehandling er effektiv vil kræftcellernes sukkerforbrug aftage og langsomt vil kræftsvulsten skrumpes.

Hvordan foregår forsøget

Du skal PET-skannes i alt 3 gange. Den første gang er før du starter med at tage letrozol. Den anden gang er efter 14 dages behandling og den sidste gang er efter de i alt fire måneders behandling, lige inden din operation. De 3 skanninger vil foregå på samme måde: Du skal inden undersøgelsen være fastende i min. 6 timer, men må gerne drikke vand. Du får sprøjtet en lille smule radioaktivt mærket sukkerstof i en armvene. Efter ca. en times hvile gennemføres PET-skanningen. Det foregår ved, at du bliver lagt på ryggen på et lege med armene oppe over hovedet. Skanningen starter med en lavdosis CT-skanning af dit brystparti. Det varer ca. 25 sekunder. Så kører lejet længere ind i skanneren, hvor der laves en PET-skanning af brystpartiet. Dette varer ca. 6 minutter. Der er ikke forbundet ubehag ved de tre undersøgelser udover stikket i forbindelse med indsprøjtningen af det radioaktive sukker.

Rettigheder:

Det er frivilligt, om du vil deltage i forsøget, Du kan på et hvilket som helst tidspunkt fortryde og vælge at udgå af forsøget, uden at dette får indflydelse på din behandling i øvrigt. Vælger du at deltage i projektet, vil du ikke blive udelukket fra videre deltagelse med mindre du selv ønsker det.

Anonymitet:

Sundhedsmyndighederne fører tilsyn med forsøget. Såfremt du vælger at deltage i forsøget, vil oplysninger fra din journal blive registreret og brugt i en videnskabelig opgørelse. Der vil dog på intet tidspunkt blive registreret oplysninger, som vil kunne tilbageføres til dig personligt. Alle oplysninger vil blive behandlet fortroligt iht. gældende lov.

Patienterstatning:

Erstatning gives i henhold til patientforsikringslovens bestemmelser. Hvis du ønsker at klage over behandlingen, kan dette ske ved henvendelse til Patientklagenævnet.

Økonomi:

Der ydes ikke økonomisk støtte til forsøget.

Yderligere oplysninger:

Du er altid velkommen til at stille spørgsmål. Der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokollen efter offentlighedslovens regler.

Der henvises endvidere til brochuren "Dine rettigheder som forsøgsperson i et biomedicinsk forskningsprojekt".

Med venlig hilsen

Jesper Graff
Overlæge, dr.med., ph.d.
Klinisk Fysiologisk og
Nuklearmedicinsk. afd
Hvidovre Hospital

Susanne B. Søndergaard
Overlæge
Nuklearmedicinsk afd.

Henrik Boel Jørgensen
Overlæge
Nuklearmedicinsk afd.

Herlev Hospital

Vejle og Give Sygehus

Henrik Petersen
Overlæge
PET & Cyklotronenheden
Odense Universitetshospital

Ivan Noer
Ledende overlæge
Nuklearmedicinsk afd.
Aalborg Sygehus

Forsøgspersonens rettigheder i et biomedicinsk forskningsprojekt.

Som deltager i et biomedicinsk forskningsprojekt skal du vide at:

- din deltagelse i forskningsprojektet er helt frivillig og kan kun 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
- opbevaring af oplysninger om dig, herunder oplysninger i dine blodprøver og væv, sker efter reglerne i lov om behandling af personoplysninger og sundhedsloven
- der er mulighed for at få aktindsigt i forsøgsprotokoller efter offentlighedslovens bestemmelser. 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 mulighed for at klage og få erstatning efter reglerne i lov om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet

(Dette tillæg udgives af Den Centrale Videnskabsetiske komité og kan vedhæftes den skriftlige information om det biomedicinske forskningsprojekt. Spørgsmål til et projekt skal rettes til den regionale komité, som har godkendt projektet)

Samtykkeerklæring og fuldmagt

Værdien af PET-skanning med 18-F FDG til terapimonitorering

Undertegnede

Navn:(Evt. patient label)

Fødselsdato:(Evt. patient label)

Erklærer:

- at jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til 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 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. § 20 i Lov om patienters retsstilling, lov nr. 482). Denne fuldmagt gælder kun oplysninger, som direkte vedrører forsøget, og kan til enhver tid trækkes tilbage. Alle oplysninger behandles strengt fortroligt, i overensstemmelse med myndighedernes krav.

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: