

## 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 mere end 1 cm 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 større end 1 cm, 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 hormonufølsomme 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 tumurvæv fra forsøgspersonerne, og der fremstilles multiblokke, der indeholder væv fra 20-40 forsøgspersoner. Multiblokkene arkiveres i DBCG's forskningsbiobank, når de forudbestemte vævsanalyser er udført. Etisk komite skal ansøges og DBCG's statutter skal følges, hvis det senere ønskes at anvende multiblokkene til forskning.

### **Økonomiske forhold**

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

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.