

DBCG 07-READ

Lægmandsresumé

Forsøgets titel

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

Formål

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

Metode

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

Gruppe 1 modtager kemoterapi med stofferne cyklofosamid og docetaxel medens Gruppe 2 først modtager kemoterapi med stofferne cyklofosamid og epirubicin og derefter med docetaxel.

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

Baggrund

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

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

Bivirkninger, risici og ulemper

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

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

Forsøgspersoner

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

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

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

Økonomiske forhold

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

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

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

Videnskabsetisk redegørelse

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

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