

SUCCESS-Studie

**Multizentrische prospektiv randomisierte Phase III Studie zum Vergleich von FEC-Doc-
Chemotherapie versus FEC-DocG-Chemotherapie, sowie 2 versus 5 Jahre
Zoledronattherapie in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit Brustkrebs**

in Kooperation mit :



empfohlen von:



Kurzprotokoll

Studienleitung:

Prof. Dr. H. Sommer (Sponsor)
PD. Dr. W. J. Janni (LKP)
I. Universitätsfrauenklinik
Klinikum Innenstadt der LMU
Studienzentrum Onkologie
Maistraße 11
D – 80337 München
Tel: 089 – 5160 – 4170 Studiensekretariat
089 – 5160 – 4111 Zentrale
Fax: 089 – 5160 – 4715
Email: { HYPERLINK
"mailto:success@med.uni-muenchen.de" }
Web: www.success-studie.de

Randomisation und CRO:

Alcedis GmbH,
Winchesterstr. 2
D – 35394 Gießen
Tel: 0641 – 94436 – 0
Fax: 0641 – 94436 – 70
Email: success-cro@alcedis.de

Co-Studien-Direktoren:

Prof. Dr. M. W. Beckmann
Universitätsfrauenklinik Erlangen

Prof. Dr. W. Lichtenegger
Universitätsfrauenklinik Charité Berlin

Chair Advisory Board:

Prof. Dr. A. Schneider
Universitätsklinik Benjamin-Franklin Berlin

Statistik:

Estimate GmbH,
Konrad-Adenauer-Allee 1
D – 86150 Augsburg
Tel: 0821 – 34662 – 0
Fax: 0821 – 34662 – 22
Email: { HYPERLINK
"mailto:info@estimate.de" }

Zielsetzung der Studie

Hauptzielkriterium:

Primäres Studienziel ist der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit nach Randomisierung von Patientinnen, die adjuvant 3 Zyklen 5-Fluorouracil-Epirubicin-Cyclophosphamid (FEC)-Chemotherapie, gefolgt von 3 Zyklen Docetaxel (D)-Chemotherapie versus 3 Zyklen FEC-Chemotherapie, gefolgt von 3 Zyklen Gemcitabin-Docetaxel (DG)-Chemotherapie erhalten, sowie der Vergleich der rezidivfreien Überlebenszeit nach Randomisierung von Patientinnen, die 2 Jahre versus 5 Jahre mit Zoledronat behandelt werden.

Sekundäre Zielkriterien:

- Gesamtüberleben nach Randomisation
- Fernmetastasenfreies Überleben
- Toxizität
- Lebensqualität
- Prädiktiver und prognostischer Wert von Minimal Residual Disease im peripheren Blut
- Skelettbezogene Ereignisse
- Häufigkeit von Zweitkarzinomen

Einschlusskriterien

- Primäres epitheliales invasives Mammakarzinom pT₁₋₄, pM₀
- Histologischer Nachweis axillärer Lymphknotenmetastasen pN₁₋₃ **oder** nodal negative high-risk Patientinnen N_{0/x}, definiert als pT ≥ 2 **oder** histopathologisches Grading 3 **oder** Alter ≤ 35 **oder** negativer Hormonrezeptorstatus
- R₀-Resektion des Primärtumors (Resektionsränder frei von invasiven Karzinomanteilen, *in-situ*-Anteile jedoch erlaubt), maximal 6 Wochen vor Randomisation
- Frauen älter als 18 Jahre
- Allgemeinzustand □ 2 auf der ECOG-Skala
- Adäquate Knochenmarksreserve: Leukozyten ≥ 3.0 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 100 x 10⁹/l
- Bilirubin innerhalb Normalwert, GOT, GPT, Alkalische Phosphatase innerhalb 1,5-fachem Normalwert des jeweiligen Referenzlabors
- Gewährleistung regelmäßiger Nachsorge während der Studiendauer
- Verständnis des Studienkonzepts und schriftliche Einverständniserklärung

Weitere Hinweise zur Studientherapie und FAQs unter www.success-studie.de

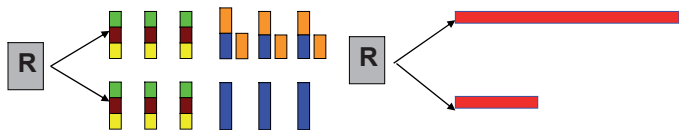
Ausschlusskriterien

- Inflammatorisches Mammakarzinom (bilaterales Mamma-Ca ist kein Ausschlusskriterium)
- Vorangegangene oder gleichzeitige Therapie mit anderen zytotoxischen oder antineoplastischen Medikamenten, die nicht innerhalb des Protokolls vorgesehen sind
- Vorgeschichte von Erkrankungen mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel wie z.B. M. Paget und primärer Hyperparathyreoidismus
- Vorangegangene Behandlung mit Bisphosphonaten innerhalb der letzten 6 Monate
- Eingeschränkte Nierenfunktion: Creatinin-Clearance ≤ 30 ml/min nach der Cockcroft-Gault-Formel:

$$\text{CrCl} = \frac{140 - \text{Alter}(\text{Jahre}) * \text{Gewicht}(\text{kg}) * 0,85}{72 * \text{Serum} - \text{Kreatinin}(\text{mg/dl})}$$

- Zweitkarzinom (außer In-situ-Karzinom der Cervix uteri oder adäquat behandeltes Basaliom)
- Manifeste kardiale Vorschädigung (Kardiomyopathie mit verminderter Ventrikelfunktion (NYHA > II), therapiebedürftige Arrhythmien mit Einfluss auf die LVEF, Z. n. Myokardinfarkt oder Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate, medikamentös nicht eingestellter arterieller Hypertonus)
- Jede bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Docetaxel, Epirubicin, 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid, Gemcitabin, Zoledronat oder sonstigen Studienmedikamenten
- Behandlung mit einem zu untersuchenden Medikament in den letzten 3 Wochen vor Studieneintritt
- Bestehende dentale Beschwerden, Kiefer- und Zahnentzündungen oder akute oder vorbestehende Kiefernekrosen, von exponierten Knochen in der Mundhöhle, oder von langsam heilenden Wunden nach Zahnbehandlungen
- Kürzlich durchgeführte (6 Wochen) oder geplante Zahn- oder Kieferoperationen (Extraktionen, Implantate)
- Patientinnen in Schwangerschaft oder Stillzeit (bei prämenopausalen Frauen muss eine sichere Kontrazeption gewährleistet werden: Intrauterinpressare, operative Sterilisation oder, nur bei hormonrezeptornegativen Mammakarzinompatientinnen, orale, subkutane oder transvaginale, nicht östrogenhaltige Kontrazeptiva)

Studiendesign



Endokrine Therapie:

MRD-Überwachung im peripheren Blut

Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen und Tumormarkern im peripheren Blut vor der Chemotherapie, nach der Chemotherapie, 2 Jahre nach Abschluss der Chemotherapie, 5 Jahre nach Abschluss der Chemotherapie



5- FU 500 mg/m², Epirubicin 100 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m² q3w



Docetaxel 100 mg/m² q3w



Docetaxel 75mg/m², Gemcitabine 1.000 mg/m² d1,8 q3w



Zoledronat 4mg x 2a vs 5a
(q3mx24m, vs. q3mx24m
gefolgt von q6mx36m)



Tamoxifen 20 mg qid p.o.x 2 a (plus Goserelin 3.6 mg Depot x 2 a bei prämenopausalen Frauen)



Anastrozol 1 mg qid p.o.x 3 a bei postmenop. Pat. (Tam bei prämenop. Pat.)

Randomisation A:

AA: 5-Fluorouracil 500 mg/m² und Epirubicin 100 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. q3w x 3 (alle nur an Tag 1 verabreicht) gefolgt von Docetaxel 75 mg/m² (nur an Tag 1) und Gemcitabin 1000 mg/m² i.v. (an Tag 1 und 8 verabreicht, 30 min Infusion) q3w x3

AB: 5-Fluorouracil 500 mg/m² und Epirubicin 100 mg/m² und Cyclophosphamid 500 mg/m² i.v. q3w x 3 gefolgt von Docetaxel 100 mg/m² i.v. q3w x 3 (alle nur an Tag 1 verabreicht)

Randomisation B:

BA: Zoledronat 4 mg i.v. q3m x 24m gefolgt von Zoledronat 4 mg i.v. q6m x 36m

BB: Zoledronat 4 mg i.v. q3m x 24m

Weitere Hinweise zur Studientherapie und FAQs unter www.success-studie.de

Bestrahlung:

Patientinnen nach brusterhaltender Therapie erhalten obligat eine Strahlentherapie.

Patientinnen nach Mastektomie erhalten eine adjuvante Radiatio, wenn mindestens einer der im Studienprotokoll genannten zusätzlichen Risikofaktoren vorliegt.

Therapie mit Trastuzumab (Herceptin®):

Bei Patientinnen mit einem eindeutig HER2-neu überexprimierenden Tumor (IHC+++ oder FISH+) wird die Therapie mit Trastuzumab nach Abschluss der Chemotherapie über ein Jahr empfohlen. Diese sollte nach Beendigung der Strahlentherapie beginnen.

Dosierung: 8 mg/kg KG loading dose, gefolgt von 6 mg/kg KG, q3w, für 1 Jahr

Endokrine Anschlussbehandlung bei positivem Hormonrezeptorstatus (Östrogen- u/o Progesteronrezeptor ab 10 %) (nach Abschluss der Chemotherapie):

Ausgangssituation	Behandlung	
Prämenopausale Patientinnen	Tamoxifen 20 mg p.o. für 5 Jahre	
Falls Patientin < 40 Jahre oder Menstruation innerhalb von 6 Monaten nach Ende der Chemotherapie oder LH < 20 mIE/ml, FSH < 20 mIE/ml und E ₂ > 20 pg/ml (unabhängig vom Lymphknotenstatus)	Zusätzlich Goserelin (Zoladex®) 3,6 mg/Monat s.c. q4w für 2 Jahre	
Postmenopausale Patientinnen	Tamoxifen 20 mg p.o. für 2 Jahre	nachfolgend Anastrozol (Arimidex®) 1mg p.o. für weitere 3 Jahre
Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegen Tamoxifen	Anastrozol (Arimidex®) 1mg p.o. für 5 Jahre	

Behandlungsplan

Arm AA:

Zyklus 1 bis 3

Präparat	Dosierung	Applikationsart	Tag
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	i.v., 10-15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Epirubicin	100 mg/m ²	i.v., 15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i.v., 60 Min. Infusion	Tag 1

Zyklus 4 bis 6

Docetaxel (Taxotere®)	75 mg/m ²	i.v., 60 Min. Infusion	Tag 1
Gemcitabin	1000 mg/m ²	i.v., 30 Min. Infusion	Tag 1, 8

Begleitmedikation Arm AA:

Zyklus 1 bis 3

Präparat	Dosierung	Applikationsart	Tag
Dexamethason	8 mg – 0 – 0	i.v.	15 Min. vor der Infusion
Mesna (Uromitexan®)	20% d. Cycloph.-Gesamtdosis bzw. nach 1 i.v. – Gabe 40% d. Cycloph.-Gesamtdosis	i.v. p.o.	0 – 4 – 8h nach Infusion 2 + 6h nach Infusion

Wiederholung des Zyklus¹ am Tag 22

Zyklus 4 bis 6

Dexamethason	8 mg – 0 – 8 mg	p.o.	Morgens und abends am Tag vor der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 0	i.v.	15 Min. vor der Infusion
Dexamethason	0 – 0 – 8 mg	p.o.	Abends nach der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 8 mg	p.o.	Morgens und abends am Tag nach der Infusion

Arm AB:

Zyklus 1 bis 3

Präparat	Dosierung	Applikationsart	Tag
5-Fluorouracil	500 mg/m ²	i.v., 10-15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Epirubicin	100 mg/m ²	i.v., 15 Min. Kurzinfusion	Tag 1
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	i.v., 60 Min. Infusion	Tag 1

Zyklus 4 bis 6

Docetaxel (Taxotere®)	100 mg/m ²	i.v., 60 min. Infusion	Tag 1
-----------------------	-----------------------	------------------------	-------

Wiederholung des Zyklus¹ am Tag 22

Begleitmedikation Arm AB:

Zyklus 1 bis 3

Präparat	Dosierung	Applikationsart	Tag
Dexamethason	8 mg – 0 – 0	i.v.	15 Min. vor der Infusion
Mesna (Uromitexan®)	20% d. Cycloph.-Gesamtdosis bzw. nach 1 i.v. – Gabe 40% d. Cycloph.-Gesamtdosis	i.v. p.o.	0 – 4 – 8h nach Infusion 2 + 6h nach Infusion

Zyklus 4 bis 6

Dexamethason	8 mg – 0 – 8 mg	p.o.	Morgens u. abends am Tag vor der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 0	i.v.	15 Min. vor der Infusion
Dexamethason	0 – 0 – 8 mg	p.o.	Abends nach der Infusion
Dexamethason	8 mg – 0 – 8 mg	p.o.	Morgens und abends am Tag nach der Infusion

Weitere Hinweise zur Studientherapie und FAQs unter www.success-studie.de

Allgemeine Empfehlungen zur Therapiedurchführung

- In beiden Therapiearmen sollte eine adäquate Behandlung mit **Antiemetika** (z.B. 5-HT-3 Antagonisten 15 min vor Infusion) durchgeführt werden. Weitere Gaben sollten nach Bedarf auch an den folgenden Tagen durchgeführt werden.
- Bei der **Berechnung der Körperoberfläche** sollen die aktuelle Körpergröße und das Körpergewicht für die Berechnung der Körperoberfläche (KOF) herangezogen werden. Bei übergewichtigen Patienten sollte eine maximale KOF von 2 m² zugrunde gelegt werden.
- Die Behandlung mit G-CSF (Granocyte®) sollte sekundär-prophylaktisch in einer Dosierung von einer Ampulle G34 / Tag gegeben werden bei:
 - jeder febrilen Neutropenie
 - Neutropenie < 0,5 x 10⁹/l über mehr als 5 Tage
 - Neutropenie < 0,1 x 10⁹/l
 - Intervallverlängerung wegen Leukopenie

Tritt eines dieser Kriterien auf, so erfolgt in allen nachfolgenden Zyklen die Gabe von G-CSF. Die sekundär-prophylaktische Gabe von 1 Ampulle G34 / Tag erfolgt von Tag 5 bis Tag 10, oder bis die Leukozytenzahl nach dem Nadir 5.000/μl überschritten hat.

- Beim Auftreten einer Neutropenie Grad 3/4 kann in beiden Therapiearmen fakultativ eine prophylaktische **orale Antibiose** (z.B. Ciprofloxacin (Ciprobay®) 500 mg p.o. 2 x/tgl., Levofloxacin (Tavanic®) 500 mg p.o. 1 x/tgl.) gegeben werden. Diese wird jedoch empfohlen, falls die Neutrophilen Granulozyten auf < 0,5 x 10⁹/l abfallen (unabhängig von G-CSF-Gabe).
- Bei jedem Fieber ist unbedingt eine Abklärung (s.u.) erforderlich. Jede febrile Neutropenie **muss stationär mit i.v.-Antibiose behandelt werden!**

Während der Zoledronattherapie bekommen die Patientinnen zusätzlich 500 mg Calcium p.o. q.i.d. und 400 I.E. Vitamin D p.o. q.i.d. verabreicht. Die Serumspiegel von Calcium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Zoledronattherapie sorgfältig überwacht werden.

Komplikationen während der Neutropenie

Febrile Neutropenien sollten nach dem NCI-Score beurteilt werden. Die Körpertemperatur sollte möglichst als Körperkerntemperatur bestimmt werden.

Kommt es bei einer Patientin zu Fieber (Kerntemperatur > 38,0{SYMBOL 176 lf "Symbol" \s 12}C) im Rahmen einer Neutropenie Grad 3 oder 4, so wird das folgende Vorgehen vorgeschlagen:

- 1 Stationäre Einweisung (**keine ambulante Antibiotikatherapie!**), ggf. Umkehrisolation.
- 2 Differential-Blutbildkontrolle, stündl. Temperatur-, Puls- und RR-Kontrolle, ggf. Rö.-Thorax zum Ausschluss einer Pneumonie. Ausführliche körperliche Untersuchung. Mikrobiologische Diagnostik (Blutkulturen, Rachenabstrich, Urin, etc.)
- 3 Beginn einer empirischen antibiotischen Therapie mit breiter Abdeckung im grampositiven und gramnegativen Bereich, z.B. 3-fach-Antibiose i.v. (Gentamycin 240 mg 1-0-0, Piperacillin 4 g 1-1-1, Combactam 1 g 1-1-1).
- 4 G-CSF-Applikation (Granocyte®) 1 x täglich

Nach einer febrilen Neutropenie, die trotz sekundär-prophylaktischer G-CSF-Gabe aufgetreten ist, muss die Dosis im nächsten Zyklus um einen Dosislevel gesenkt werden. In den weiteren Zyklen sollte dann wieder ein Therapieversuch mit der ursprünglichen Dosis unter sekundär-prophylaktischer G-CSF-Gabe vorgenommen werden!

Intervallverlängerung

Der nächste Zyklus kann wegen hämatologischer bzw. nicht-hämatologischer Toxizität um maximal 2 Wochen verschoben werden. Dies gilt auch für Gemzar®, (d1 und d8): Wenn Tag 8 um weniger als eine Woche verschoben wurde, soll der nächste Zyklus protokollgemäß gegeben werden. Liegt aber eine Zyklusverschiebung um eine Woche oder mehr vor, so sollte der nächste Zyklus soweit verschoben werden, dass der Abstand zum nächsten Zyklus 14 Tage beträgt.

Voraussetzungen für den neuen Zyklus sind:

- Neutrophile Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9/l$ oder Leukozyten $\geq 2.0 \times 10^9/l$
- Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$

Bei weiterer Intervallverlängerung muss mit der Studienleitung Rücksprache gehalten werden.

Unter Zoledronattherapie sollte das Serum-Kreatinin vor jeder Gabe überwacht werden. Bei Erhöhung des Kreatinins über den Ausgangswert bei Studieneintritt sollte ein Aussetzen aus der Therapie in Erwägung gezogen werden:

- War der Kreatinin-Grundwert bei $< 1,4$ mg/dl, verlangt eine Zunahme des Werts von mindestens 0,5 mg/dl ein Aussetzen aus der Therapie.
- Wenn der Kreatinin-Grundwert bei $\geq 1,4$ mg/dl lag, wird bei jeglicher Erhöhung des Kreatinins um 1,0 mg/dl oder mehr ein Aufschieben der Therapie erforderlich.

Die Therapie kann dann fortgesetzt werden, wenn der Kreatinin-Wert nicht mehr als 10% des Ausgangswertes beträgt. **Die Zoledronattherapie sollte dabei mit der gleichen Dosis wie vor der Behandlungsunterbrechung wieder aufgenommen werden.**

Empfehlungen zur Dosisreduktion

Randomisation A:

Dosisreduktionsstufen	0	-1	-2
Fluorouracil	500 mg/m ²	400 mg/m ²	300 mg/m ²
Epirubicin	100 mg/m ²	80 mg/m ²	60 mg/m ²
Cyclophosphamid	500 mg/m ²	400 mg/m ²	300 mg/m ²
Docetaxel (Arm AA)	75 mg/m ²	60 mg/m ²	45 mg/m ²
Gemcitabin	1000 mg/m ²	800 mg/m ²	600 mg/m ²
Docetaxel (Arm AB)	100 mg/m ²	80 mg/m ²	60 mg/m ²

Randomisation B:

Der Beginn der Zoledronattherapie ist 4 Wochen nach Ende der Chemotherapie vorgesehen. Vor jeder Zoledronattherapie muss die Creatinin-Clearance bestimmt werden. Die Dosis von Zoledronat wird anhand der Creatinin-Clearance reduziert, wenn eine Crea-Clearance < 60 ml/min auftritt (s. Tabelle). Diese Dosierungen sollten dieselbe AUC erreichen, wie bei Patientinnen mit einer Crea-Clearance von 75 ml/min. **Die Infusionsdauer sollte dabei nicht unter 15 min liegen.** Zur Bestimmung der Crea-Clearance wird folgende Formel verwendet (Cockcroft-Gault-Formel):

$$\text{CrCl} = \frac{140 - \text{Alter (Jahre)} * \text{Gewicht (kg)} * 0,85}{72 * \text{Serum - Kreatinin (mg/dl)}}$$

Creatinin-Clearance (mL/min)	Zometa Dosierung*
□ 60	4.0 mg
50 - 60	3.5 mg
40 - 49	3.3 mg
30 - 39	3.0 mg

Hämatologische Toxizität

Die Chemotherapie-dosis im folgenden Zyklus sollte reduziert werden, falls trotz sekundär-prophylaktischer G-CSF-Gabe mindestens eine der folgenden hämatologischen Toxizitäten auftraten:

- jede febrile Neutropenie (Temperatur > 38.0°C, Neutropenie < 0.5 x 10⁹/l, stationäre Aufnahme und intravenöse Antibiose)
- Neutropenie < 0,5 x 10⁹/l über mehr als 5 Tage
- Thrombopenie NCI-Grad 4 (< 25,0 x 10⁹/l)
- Intervallverlängerung wegen Leukopenie

Nicht-hämatologische Toxizität

Toxizitäten werden anhand der NCI-Kriterien bewertet. Patientinnen mit einer nicht-hämatologischen Toxizität Grad 0-2 erhalten die vorgegebene Gesamtdosis. Falls für ein bestimmtes Symptom keine NCI-Graduierung beschrieben ist, sollte die Toxizität in der folgenden Form kategorisiert werden:

1 = schwach, 2 = mäßig, 3 = schwer und 4 = lebensbedrohlich

Gastrointestinal	
Mukositis NCI-Grad 3	Reduktion der Chemotherapie um 1 Stufe
Mukositis oder Erbrechen NCI-Grad 4	Abbruch der Behandlung
Hepatisch (unter Therapie mit Docetaxel)	
Erhöhung der Transaminasen (GOT oder GPT) > 1,5fach oder der alkalischen Phosphatase > 2,5fach der oberen Normalwerte	Reduktion der Chemotherapie um 1 Stufe
Erhöhung des Serumbilirubins > oberer Normalwert, oder der Transaminasenwerte > 3,5fach oder der alkalischen Phosphatase {SYMBOL 179 lf "Symbol" \s 12} 6fach der oberen Normalwerte	Kein Fortführen der Behandlung mit Docetaxel, ggf. Umstellung auf FEC (500/100/500) für die noch ausstehenden Zyklen
Neurologisch	
NCI-Grad 2	Reduktion der Chemotherapie um 1 Stufe
NCI-Grad 3 (intolerable Parästhesien oder schlechter) und NCI-Grad 4 (Paralyse)	Abbruch der Behandlung
Pulmonal (v.a. in Hinsicht auf Gemcitabin)	
Pneumonitis {SYMBOL 179 lf "Symbol" \s 12} Grad 2, verursacht durch Gemcitabin	Abbruch der Behandlung, Therapie mit Kortikoiden
Kardial	
AV-Block Grad 1, asymptom. Bradykardie, isolierte asymptom. ventrikuläre Extrasystolen	Weiterbehandlung unter kardialem Monitoring
Behandlungsbedürftige Arrhythmie, AV-Block > Grad 1, LVEF-Abfall um >20% oder um >10% und LVEF unterhalb des Klinikgrenzwertes	Abbruch der Behandlung
Andere gravierende Organtoxizität	
NCI-Grad {SYMBOL 179 lf "Symbol" \s 12} 3 (außer Alopezie, Übelkeit und Erbrechen)	Abbruch der Therapie (bzw. Reduktion der Chemotherapie um 1 Stufe nach Ermessen des Prüfarztes)

Sollten schwerwiegende Toxizitäten (Grad 3 und 4) auch nach Reduktion der Chemotherapie-Dosierung auftreten, ist zur Absprache des weiteren studientherapeutischen Vorgehens Rücksprache mit der Studienleitung zu nehmen.

Weitere Hinweise zur Studientherapie und FAQs unter www.success-studie.de

Begleittherapie

- Die palliative und supportive Behandlung von mit der Tumorerkrankung zusammenhängenden Symptomen wird allen Patientinnen im Rahmen dieser Studie angeboten. Komplementäre naturheilkundliche Präparate sind erlaubt.
- Keine anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen, welche nicht im Protokoll vorgesehen sind, dürfen während der Verabreichung der Studienmedikamente gegeben werden (Therapie mit Trastuzumab / Herceptin® ist, wenn indiziert, erlaubt, siehe Seite 5)

Kontrolluntersuchungen

Zeitpunkt	Vor Beginn der Therapie	Vor jedem Zyklus	28 Tage nach letzter Chemotherapie	6 Wochen nach letzter Strahlentherapie	Follow up
Untersuchung					
Demographische Daten	X				
Ein- und Ausschlusskriterien	X				
Einverständniserklärung d. Pat.	X				
Registrierung/Randomisation	X				
Anamnese	X	X	X	X	X
Klinische Untersuchung	X	X	X	X	X
Größe, Gewicht	X	X	X	X	X
Begleitmedikation	X	X	X	X	X
Begleiterkrankungen	X	X	X	X	X
Aktivitätsstatus (ECOG)	X	X	X	X	X
EORTC QLQ-C30 + BR23 Lebensqualitätsfragebogen	X	vor 4.Zyklus	X	X	X
Blutentnahme für MRD-Surveillance	X		X		2 und 5 Jahre nach Ende der Chemotherapie
Blutbild (Differential-BB erforderlich)	X	1-2x / Woche	X		b.B.
Natrium, Kalium	X	X	X		b.B.
Kreatinin	X	X	X	Zusätzlich vor jeder Zoledronattherapie (s. a. Randomisation B)	b.B.
Bilirubin, GOT, GPT, \square GT, AP	X	X	X		b.B.
Albumin, Eiweiß	X		X		b.B.
INR, PTT	X		X		b.B.
Schwangerschaftstest (prämenop.)	X		X		
Bildgebende Diagnostik (Lebersono, Knochenszinti, Röntgen-Thorax) bis 5 Wochen vor Randomisation	X				b.B.
Mammographie/ Mamma-Sonographie ipsilateral nach BET					In den ersten 3 Jahren alle 6 Monate, danach alle 12 Monate
EKG	X		X		6 Monate nach CHT
Toxizität (NCI)		X	X	X	X
Überlebens-/Rezidivstatus			X	X	X

Weitere Hinweise zur Studientherapie und FAQs unter www.success-studie.de

Translationales Forschungsprogramm – Minimal Residual Disease im peripheren Blut

Zu vier Zeitpunkten im Verlauf der adjuvanten Therapie werden Blutproben zur Bestimmung von Tumormarkern und zirkulierenden Tumorzellen im peripheren Blut untersucht. Es werden 50 ml Blut in den zur Verfügung gestellten Blutröhrchen (1 Kästchen pro Blutentnahme) zu den folgenden Zeitpunkten entnommen:

- 1. BE: Vor Beginn der Chemotherapie
- 2. BE: Nach Ende der Chemotherapie, jedoch vor Beginn der endokrinen und Bisphosphonattherapie
- 3. BE: 2 Jahre nach Abschluss der Chemotherapie
- 4. BE: 5 Jahre nach Abschluss der Chemotherapie

Die Versendung der Blutproben sollte bei Raumtemperatur möglichst innerhalb von 24 Stunden per Post erfolgen an:

I. Frauenklinik, Klinikum Innenstadt
Tumorimmunologisches Labor, Zimmer 123
c/o Dr. B. Rack / S. Hofmann
Maistr. 11
D-80337 München
Phone: +49-8951604239
Fax: +49-8951604339

Möglichst keine Abnahme und Versendung vor Wochenende und Feiertagen, um eine umgehende Verarbeitung zu gewährleisten.

Beim Nachweis von MRD sollte eine erneute Blutentnahme im Abstand von 3 Monaten erfolgen.

Beim Nachweis von MRD in 2 aufeinander folgenden Blutproben empfehlen wir eine intensiviertere bildgebende Diagnostik alle 3 Monate für die Dauer eines halben Jahres. Diese Diagnostik sollte beinhalten:

- eingehende klinische Untersuchung
- Röntgenbild der Lunge
- Ultraschall der Leber
- Knochenszintigramm
- Blutentnahme zur MRD-Diagnostik

Eine Rezidivtherapie sollte jedoch nur beim Nachweis einer Metastasierung mittels bildgebender Diagnostik eingeleitet werden.

Studienmedikation

Folgende Medikamente werden kostenfrei zur Verfügung gestellt:

- Gemcitabin
- Zoledronat
- Docetaxel (bei N₀-Patientinnen)

Die Bestellung erfolgt automatisch bei der Randomisation durch ALCEDIS.

Diese Studie wird unterstützt von den Firmen AstraZeneca, Chugai, Lilly, Novartis, Veridex und Sanofi Aventis.

Weitere Hinweise zur Studientherapie und FAQs unter www.success-studie.de

