



**Negative
Breast
Cancer III**



**Randomisierter Vergleich adjuvanter Chemotherapieschemata
(6x FEC vs. 3x FEC → 3x Docetaxel) bei Patientinnen mit nodal-
negativem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko:
Therapieoptimierung und Untersuchung der klinisch-pathologischen
Selektionskriterien im Vergleich zu biochemischen Selektionskriterien**

GBG 42

- Eine gemeinsame Studie der AGO Mamma, der EORTC Receptor and Biomarker Group und der German Breast Group (GBG) -

**Prüfplan - Amendment 1 (Version 9, 23.05.2006)
- Deutsche Zusammenfassung -**

CONFIDENTIAL: Information and data included in this protocol contain trade secrets and privileged or confidential information which will be protected by GBG Forschungs GmbH. No person is authorized to make it public without written permission of GBG Forschungs GmbH. These restrictions on disclosure will apply equally to all future information supplied to you which is indicated as privileged or confidential. This material may be disclosed to and used by your staff and associates as may be necessary to conduct the clinical study.

Studienleiter

C. Thomssen, Halle/Saale (LKP)
N. Harbeck, München

Protocol Board

N. Harbeck, München; C. Meisner, Tübingen; G. von Minckwitz, Frankfurt / Main; M. Schmidt, Mainz,
C. Thomssen, Halle/Saale

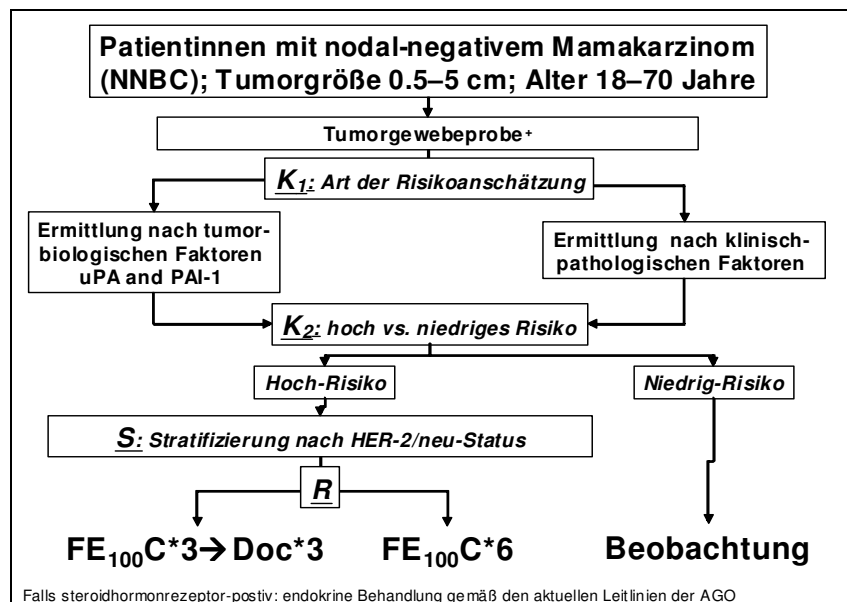
Steering Committee

D. Elling, Berlin; A. Guerts, Nijmegen (Niederlande); F. Jänicke, Hamburg; W. Kuhn, Bonn; H.-J. Lück, Hannover; P. Martin, Marseille (Frankreich); V. Möbus, Frankfurt / Main; V. Müller, Hamburg; U. Nitz, Mönchengladbach; D. Paepke, München; M. Persing, Halle/Saale; H.-K. Selbmann; M. Schmitt, München; M. Untch, Berlin; M. Vetter, Halle/Saale

Zusammenfassung des Prüfplans

Titel der Studie	Randomisierter Vergleich adjuvanter Chemotherapieschemata (6x FEC vs. 3x FEC → 3x Docetaxel) bei Patientinnen mit nodal-negativem Mammakarzinom und hohem Rezidivrisiko: Therapieoptimierung und Untersuchung der klinisch-pathologischen Selektionskriterien im Vergleich zu biochemischen Selektionskriterien. Eine gemeinsame Studie der AGO, der GBG und der EORTC Receptor and Biomarker Group
Studiencode	GBG 42 - NNBC-3
Hintergrund	Nodal-negative Brustkrebspatientinnen mit niedrigem Rezidivrisiko sollte eine adjuvante Chemotherapie erspart bleiben. Die Identifikation dieser Untergruppe kann anhand klinisch-pathologischer oder tumorbiologischer Kriterien erfolgen. Aufgrund ihrer hohen prognostischen Aussagekraft sind die tumorbiologischen Invasionsmarker uPA / PAI-1 (plasminogener Aktivator des Urokinase-Typs und sein Inhibitor PAI-1) potentielle Kandidaten, um das Rezidivrisiko bei nodal-negativem Brustkrebs effektiv abzuschätzen. Die Studie verfolgt das Ziel, die Risikoabschätzung mittels traditioneller klinisch-pathologischer und anhand tumorbiologischer Faktoren zu vergleichen. Außerdem wird eine adjuvante Kombinationstherapie mit FE ₁₀₀ C*6 mit einer sequenziellen Therapie FE ₁₀₀ C*3 → Docetaxel*3 verglichen.
Studienziele	<ol style="list-style-type: none"> Vergleich von FEC*6 mit FEC*3→Doc*3 bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> des primären Endpunktes: krankheitsfreies Überleben der sekundären Endpunkte: Gesamtüberleben, Compliance und Toxizität Vergleich der Patientinnen, deren Risiko nach klinisch-pathologischen bzw. biologischen Kriterien als niedrig ermittelt wurde, bezüglich: <ul style="list-style-type: none"> des Anteils von Patientinnen mit hohem und niedrigem Risiko krankheitsfreies Überleben Gesamtüberleben (sekundärer Endpunkt)
Studiendesign und Behandlung	<p>Prospektive, randomisierte, open-label, Phase-III-Studie</p> <p>Für alle Patientinnen wird der Risikostatus anhand klinisch-pathologischer oder tumorbiologischer Kriterien ermittelt. Patientinnen, deren Risiko nach entweder klinisch-pathologischen oder tumorbiologischen Kriterien als niedrig klassifiziert wird, werden beobachtet. Patientinnen mit hohem Risiko erhalten eine adjuvante Chemotherapie.</p> <p>Hochrisiko-Patientinnen werden randomisiert zu:</p> <p><i>Arm A:</i> FE₁₀₀C*6</p> <p><i>Arm B:</i> FE₁₀₀C*3 gefolgt von Docetaxel₁₀₀*3</p> <p>Es erfolgt eine Stratifizierung nach Her-2/neu-Status. Eine Trastuzumab-Therapie gemäß den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma" nach Beendigung der Chemotherapie ist erlaubt.</p> <p>Eine Radiotherapie erfolgt gemäß den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma".</p> <p>Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver Erkrankung erhalten eine endokrine Behandlung gemäß den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma". In der Hochrisiko-Untergruppe erfolgt die endokrine Behandlung im Anschluss an die Chemotherapie.</p>
Einschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> Histologisch gesichertes primäres Karzinom der Brust. Tumorgröße ≥ 0.5 cm und ≤ 5 cm (pT_{1b}-pT₂, pN₀, M₀). Tumorfremde axilläre Lymphknoten (nodal-negative Erkrankung). Vollständig entferntes Karzinom der Brust (R₀) sowie Entfernung von mind. 10 axillären Lymphknoten <i>oder</i> entsprechende Sentinel-node-Untersuchung in einem qualifiziertem Zentrum. Gefrorenes Tumorgewebe vorhanden (zur Analyse der biologischen Marker und Mikroarrays, Zentren mit tumorbiologischer Risikoabschätzung). Das Material muss unmittelbar nach der Exzision in flüssigem Stickstoff gelagert werden. Paraffinblöcke oder (wenigstens) pathologische Schnitte des Primärtumors (gefärbt und ungefärbt) sowie der Axilla-Lymphknoten (gefärbt) verfügbar für zentrale Verifizierung. HER-2/<i>neu</i>-Bestimmung mittels Immunohistochemie. Patientinnen werden stratifiziert nach HER-2/<i>neu</i>-negativ oder HER-2/<i>neu</i>-positiv (HER-2/<i>neu</i> Score 3+, oder HER-2/<i>neu</i> Score 2+ und FISH-positiv). Keine Fernmetastasen. Alter ≥ 18 Jahre, ≤ 70 Jahre. Performance-Status ECOG <2 (WHO Performance Status 0-1). Ausreichende Herzfunktion (Echokardiographie: LVEF oder SF im Normalbereich, d.h. ≥55%). Ausreichende Knochenmarksfunktion (Neutrophile >1.5 x10⁹/l und Thrombozyten

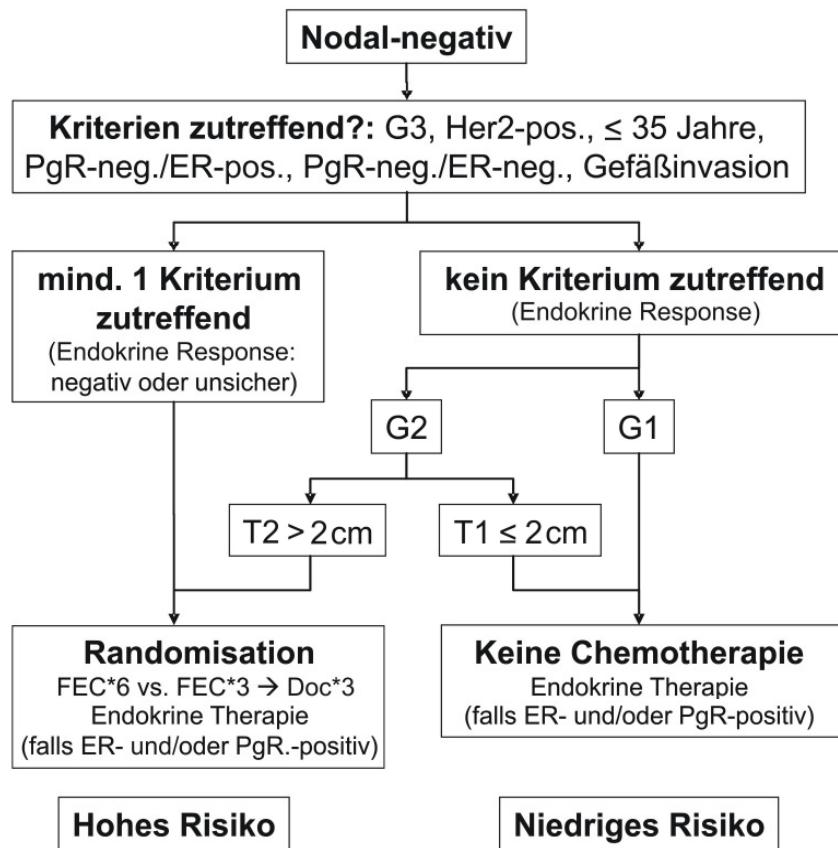
	<p>>100 x10⁹ /l)</p> <p>13. Ausreichende Nieren- (Serumkreatinin < 120 µmol/l oder 1,35 mg/dl) und Leberfunktion (Serumbilirubin <1x UNL, ASAT oder ALAT (SGOT oder SGPT) < 2,5x UNL)</p> <p>14. Vor Registrierung/Randomisierung muss eine schriftliche Einwilligungserklärung gemäß ICH/EU GCP und lokalen Bestimmungen vorliegen.</p>
Ausschlusskriterien	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontraindikation gegen Chemotherapie. 2. Inflammatorischer Brustkrebs, tumorinfiltrierte Axilla-Lymphknoten inkl. Sentinel Node. 3. Andere pathologische Befunde bei Studieneintritt, die das Überleben beeinflussen oder eine Chemotherapie mit FEC oder Docetaxel verhindern. 4. Andere schwerwiegende Erkrankungen, die das Verständnis der Studie, das Teilnahmeverständnis sowie die Durchführung der Studie beeinträchtigen würden. 5. Geschätzte Lebenserwartung < 10 Jahre (ungeachtet der Brustkrebsdiagnose). 6. Patientin für Behandlung und follow-up nicht verfügbar. 7. Endokrine Behandlung abweichend von den aktuellen Leitlinien der AGO Kommission "Mamma". 8. Schwangere und stillende Patientinnen (adäquate nicht-hormonelle Empfängnisverhütung ist obligat bei gebärfähigen Frauen). 9. > 6 Wochen seit der OP bei Start der Chemotherapie. 10. Vorbestehende Polyneuropathie. 11. Vorgegangene oder zeitgleiche maligne Erkrankung (inkl. kontralaterales Karzinom der Brust) ausgenommen adäquat behandeltes in-situ-Karzinom der Zervix und Basaliome sowie squamöszellige Karzinome der Haut. 12. Frühere Chemo-, oder Radiotherapie oder endokrine Therapie.
Effektivitätsanalyse	Eine 'Intent-to-treat'-(ITT)-Analyse wird für alle Patientinnen durchgeführt. Zusätzlich wird eine 'Per-protocol'-Analyse aller prüfplangemäß behandelten Patientinnen durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt stratifiziert nach teilnehmendem Zentrum und HER-2/ <i>neu</i> -Status (negativ vs. IHC 3+ oder FISH positiv)
Patientenzahl	4000
Ende Rekrutierung	Januar 2009
Nachbeobachtung (Follow-up)	bis Juli 2011
Endauswertung	Januar 2012



Klassifikations- und Randomisationsschema:

K₁ = Klassifikation nach Art der Risikoabschätzung (nach Wahl des Zentrums); K₂ = Klassifikation nach Risikostatus; S = Stratifizierung nach HER-2/*neu*-Status; R = Randomisation (FE₁₀₀C: 5-Fluorouracil 500 mg/m², Epirubicin 100 mg/m², Cyclophosphamid 500 mg/m², q3wks; Doc: Docetaxel 100 mg/m², q3wks.). * = frisches Tumorgewebe bei Patientinnen, deren Risiko nach biologischen Kriterien ermittelt wird, zusätzlich Paraffinblöcke aller Patientinnen für zentrale Verifizierung.

NNBC-3: Klinisch-pathologische Risikoabschätzung



NNBC-3: Tumorbilologische Risikoabschätzung

