

Origineel ! 12-7-88

IKA SUBWERKGROEP MAMMACARCINOOM/PRIMAIRE BEHANDELING

Adjuvante behandeling met tamoxifen bij postmenopauzale  
vrouwen met een stadium I-III mammacarcinoom

Een prospectieve gerandomiseerde studie

166.

Studiecoördinator : J.B. Vermorcken, internist-oncoloog

Stuurgroep : J.M.V. Burgers, radiotherapeute  
E. Engelsman, internist-oncoloog  
F.P. Nochem, internist  
J.W.R. Nortier, internist  
P.H.A. Groeneveld, chirurg  
C.W. Taat, chirurg  
C.H.N. Veenhof, internist-oncoloog  
J.B. Vermorcken

Chirurgische commissie : J.A. van Dongen, chirurg,  
P.H.A. Groeneveld  
C.W. Taat  
A. Nederveen, chirurg

P.A. commissie : J.F.M. Delemarre, patholoog-anatoom  
C.J.L.M. Meijer, patholoog-anatoom

Statisticus : A.A.M. Hart

Datamanagement : IKA-trialbureau

---

Voorzitter IKA-werkgroep : J.A. van Dongen

Februari 1983.

INHOUDSOPGAVE

	<u>blz</u>	
1.0	Introductie en achtergrond	4
2.0	Doel van de studie	5
3.0	Selectie van patiënten	10
4.0	Vereist onderzoek voor randomisatie	14
5.0	Randomisatie procedure	15
6.0	Behandelingsplan	16
7.0	Follow-up onderzoek	18
8.0	Therapie beoordeling	19
9.0	Behandelingsplan bij een lokaal en gegeneraliseerd recidief	20
10.0	Postmortaal onderzoek	21
11.0	Eindpunten	21
12.0	Pathologische anatomie	22
13.0	Statistische overwegingen	22
14.0	Administratieve procedure	25
15.0	Literatuur	26
Appendix I	: Tabel van studieparameters	
Appendix II	: Evaluatie van postmenopauzale osteoporose	
Appendix III	: Chirurgische behandeling	
Appendix IV	: Pathologisch-anatomisch onderzoek	
Appendix V	: Receptor onderzoek	
Appendix VI	: Radiotherapie bij stadium I-III mammacarcinoom	
Appendix VII	: Motivatie voor het gebruikte statistische model	
Appendix VIII	: TNM-systeem, stadiumindeling	
Appendix IX	: Karnofski index	
Appendix X	: Aanmeldingsformulier	
Appendix XI	: Follow-up formulier	
Appendix XIII	: Samenvattingsformulier	
Appendix XIV	: Voortgangsformulier	
Appendix XV	: P.A. reviewformulier	

SCHEMA

Adjuvante therapie met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met een stadium I - III mammacarcinoom

Stratificatie

I Instituut

II Okselklierstatus

- a) geen pathologische klieren
- b) positieve klieren aanwezig

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
S  
A  
T  
I  
E

tamoxifen 3 dd 10 mg  
gedurende 1 jaar

geen adjuvante therapie

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
S  
A  
T  
I  
E

stoppen van de therapie

continueren tot 3 jaar

## 1.0 INTRODUCTIE EN ACHTERGRONDEN

Een long-term follow-up studie van 704 vrouwen met een mammacarcinoom heeft aangetoond, dat de overlevingscurve voor behandelde patiënten eerst na 21 jaar parallel loopt met de overlevingscurve van de normale populatie. Deze studie geeft aan, dat een genezingspercentage wordt bereikt van 18% voor alle patiënten met een mammacarcinoom en ongeveer 30% voor patiënten met een stadium I en II, gekombineerd (1). 76% Van alle patiënten met positieve axillaire lymfklieren ontwikkelen een recidief binnen 10 jaar na de primaire chirurgische therapie en slechts 25% is in leven op dat moment (2). Het aantal aangetaste axillaire klieren beïnvloedt de overleving; deze is 37,5% voor de patiënten met 1 tot 3 aangedane okselklieren en slechts 13,4% voor patiënten met 4 of meer positieve lymfklieren in de oksel. De kans op het ontwikkelen van een recidief bij patiënten met een mammacarcinoom zonder aangedane okselklieren is na 10 jaar 25%. Postoperatieve radiotherapie doet het percentage lokale recidieven verminderen, doch verlengt de overleving niet (3). Slechts in een minderheid wordt een bevredigende controle op lange termijn verkregen door radiotherapie bij patiënten, die zich presenteren met een  $T_{3b}$ - $T_4$  mammacarcinoom. In een retrospectieve studie bleek een mediane overleving van 2,5 jaar in deze laatste groep patiënten aanwezig, terwijl de subgroep welke zich presenteerde met een mastitis slechts een mediane overleving van 1,2 jaar had (4). Het achterwege blijven van enige significante verbetering in overleving door deze lokale therapieën gedurende de afgelopen 30-40 jaar, ondanks verbeterde technieken, is gelieerd aan het biologisch gedrag van de tumor. Rekening

houdend met het natuurlijk verloop in tumorgroei van het moment van ontstaan tot aan het overlijden van de patiënt(e), zijn alle tumoren ten tijde van de detectie ver voortgeschreden. Dit betekent, dat vele, zo niet alle patiënten ten tijde van de diagnose een gedissimineerde ziekte hebben (5). Het uiteindelijke uitgroeien van deze micrometastasen zal afhankelijk zijn van zowel factoren in de tumor gelegen, als in de patiënt(e). Het aanwezig zijn van aangedane axillaire klieren dient dan ook niet gezien te worden als een eerste stap van metastasering, maar als een mani-

festatie van het algemeen gedissimineerd zijn van het proces. Dit verklaart ook de slechte resultaten welke met lokale therapieën bij het stadium II mammacarcinoom worden verkregen. Systematische therapieën (chemo-, immuno- en hormonale therapieën) naast de lokale behandelingen zijn dan ook de afgelopen 20 jaar in toenemende mate bestudeerd. Hiervan zijn de "adjuvante" chemotherapie en "adjuvante" endocriene therapie het meest belovend. Drie belangrijke variabelen bij de planning van adjuvante studies zijn de okselklier status, de menopauzale status en het niveau van de oestrogeen receptoren (6-8). De belangrijkste van deze drie is de uitgebreidheid van aantasting van de okselklieren en voor elke adjuvante studie is een adequate dissectie van de oksel met een histopathologische evaluatie hiervan onontbeerlijk. De effectiviteit van een bepaalde adjuvante therapie dient afgemeten te worden naar de overlevingscijfers, hoewel het ziektevrije interval na operatie een voorlopige indicatie geeft. Het nut van adjuvante cytotoxische chemotherapie is slechts met zekerheid duidelijk geworden voor een selecte groep patiënten, t.w. premenopauzale vrouwen met een stadium II mammacarcinoom (9,10). De rol van adjuvante chemotherapie bij postmenopauzale vrouwen dient nog verder te worden bestudeerd. Op dit moment worden adjuvante hormonale therapieën niet als standaardvorm van adjuvante therapie beschouwd, hoewel recente gegevens van adjuvante hormonale studies, al of niet in combinatie met cytotoxische chemotherapie, vooral bij patiënten met oestrogeen receptor positieve tumoren bemoedigend zijn (11-13). Bij het bestuderen van deze effecten dienen de risico's afgewogen te worden, welke zowel met hormonale als chemotherapeutische regimens verbonden zijn, de betekenis van de hormonale effecten bij de chemotherapeutische behandeling en de betrouwbaarheid van de receptor bepalingen bij de individuele patiënt. Hormonale therapieën zijn sinds de eerste observatie van Beatson (14) van groot nut gebleken bij de behandeling van het gedissimineerde mammacarcinoom en resulteren in objectieve response percentages van  $\pm 30\%$ . Recent is gebleken dat 60% van de mammacarcinoom patiënten relatief hoge concentraties aan receptor eiwit in hun tumor bezitten, dat oestrogenen bindt (15) en 75% hiervan bindt

ook progesteron (16). Minder dan 10% van de patiënten met oestrogeen receptor (ER) negatieve gemetastaseerde tumoren reageert op hormonale therapie, terwijl 60% van de patiënten met gemetastaseerde ER positieve tumoren hierop reageert (17). Met het hoger worden van de concentratie aan oestrogeen receptoren neemt de kans op reageren op hormonale therapie toe (18-20). Er zijn tevens aanwijzingen, dat de kans op response groter is, wanneer de tumor naast oestrogeen receptoren ook receptoren bevat voor progesteron (21). Patiënten met ER positieve tumoren hebben een langer ziekte-vrij interval na de primaire chirurgische therapie dan patiënten met ER negatieve tumoren (22-27). Geen relatie is gevonden tussen het al of niet aanwezig zijn van progesteron, androgeen of glucocorticoid receptoren en het ziekte-vrij interval (28).

Verschillende adjuvante studies met castratie toonden aan, dat het ziekte-vrije interval verlengd wordt bij een deel van de premenopauzale vrouwen met een hoog risico (29-31). De resultaten zouden mogelijk indrukwekkender zijn geweest, wanneer een correlatie met de oestrogeen receptor bepaling zou zijn verricht. Een van deze studies (31) toonde een significant hogere overleving na een follow-up periode van 10 jaar voor premenopauzale vrouwen ouder dan 45 jaar, die waren behandeld met adjuvante röntgen castratie en gedurende 5 jaar met een lage dosis prednison dan de controle groep. De ratio om betere resultaten te verwachten bij "minimale" hoeveelheden tumor in het lichaam geldt evenzeer voor endocriene therapieën als cytotoxische therapieën. Immers, ook met cytostatica kunnen patiënten met een gemetastaseerd proces niet genezen worden, terwijl het nut bij de adjuvante behandeling is aangetoond.

Observaties bij het door DMBA geïnduceerde mammacarcinoom bij de rat hebben aangetoond, dat een deel van de tumoren volledig tot verdwijnen kan worden gebracht door endocriene therapie, wanneer deze zo vroeg mogelijk wordt aangewend (32,33). Net zoals in de humane situatie het geval is, blijkt tamoxifen in ditzelfde rat-model bij manifeste tumoren vrijwel niet in staat deze tumoren te vernietigen (34). In dit model bleek tevens, dat continue therapie met tamoxifen betere resultaten te zien gaf dan een korte

periode van behandeling tijdens de vroege ontwikkeling van de tumor (34).

De nieuwe aandacht voor adjuvante endocriene therapie bij het mammacarcinoom heeft een aantal oorzaken:

- a) de dierexperimentele studies,
- b) de resultaten van vroegere adjuvante studies met castratie en met name de studie beschreven door Meakin, waarin een verbeterde overleving werd gekonstateerd na 10 jaar,
- c) het feit, dat is aangetoond, dat een meerderheid van de premenopauzale vrouwen, die adjuvante chemotherapie krijgen, een amenorrhoea ontwikkelen, waarbij een reductie van de plasma oestrogenen en een verhoging van LH en FSH wordt gekonstateerd (35,36),
- d) de meting van oestrogeen receptoren als test voor de hormonale gevoeligheid,
- e) de ontwikkeling van tamoxifen, een anti-oestrogeen dat vrijwel geen of zeer geringe bijwerkingen vertoont (37),
- f) de waarneming, dat patiënten na hormonale therapie gevoelig blijven voor chemotherapie en
- g) het feit, dat patiënten die adjuvante chemotherapie hebben gekregen, minder goed reageren op hernieuwde chemotherapie in geval van een optredend recidief dan patiënten, die geen adjuvante chemotherapie hebben gekregen.

In verschillende landen zijn adjuvante hormonale trials lopende, sommige met alleen additieve hormonale therapieën (11,39-42), andere met een combinatie van chemotherapie en hormonale therapieën (12,13,43,44). De meeste van deze studies hebben een te korte follow-up om zekere uitspraken m.b.t. verschil in overleving te rechtvaardigen. Het is nog onduidelijk of het nuttig effect alleen voor postmenopauzale vrouwen geldt met een oestrogeen receptorhoudende tumor. In de Deense studie (Palshof, 1980) en de Zweedse studie (Wallgren, 1981) bleek tot nu toe het recidief percentage door tamoxifen verlaagd te worden bij postmenopauzale vrouwen met zowel ER+ als ER- tumoren (39,45) en in een recente publicatie bleek bij een interim rapport van de British Breast Group (Lancet, 1983) dat tamoxifen het optreden van een recidief uitstelt, zowel

bij post- als premenopauzale vrouwen onafhankelijk van de receptor status (40). Daarentegen bleek in twee studies het nut van anti-oestrogene therapie naast de tevens toegediende adjuvante chemotherapie alleen bij patiënten met ER+ tumoren (12,13).

De meeste studies waarin tamoxifen als adjuvante therapie wordt toegepast maken gebruik van een behandelingsduur van 2 jaar. Echter over de optimale duur van deze adjuvante therapie is niets bekend. Vanuit het dierexperiment wordt gesuggereerd, dat een continue behandeling de beste resultaten geeft, echter in de humane situatie lijkt dit op dit moment een weinig zinvolle benadering (bovendien een zeer kostbare) zolang geen verschil is aangetoond in ziektevrij interval bij verschillende lengten van adjuvante behandeling.

De huidige studie is opgezet als een prospectieve gerandomiseerde trial om het effect van tamoxifen te evalueren bij postmenopauzale vrouwen met een stadium I-III mammacarcinoom, die een radicale loco-regionale behandeling hebben ondergaan. Zowel patiënten met ER positieve als patiënten met ER negatieve tumoren zullen aan de trial deelnemen, waarbij een verdere differentiatie plaatsvindt naar al of niet aanwezig zijn van progesteron receptoren.

Een belangrijke vraag in dit protocol is welke invloed de duur van de adjuvante behandeling heeft op het ziektevrije interval c.q. de overleving. Een arbitraire keuze is gemaakt (o.a. uit praktische overwegingen) tussen één en drie jaar nabehandeling met tamoxifen. De verwachting is, dat over de optimale duur van deze behandeling voorlopig geen resultaten te verwachten zijn in de nabije toekomst, aangezien voor zover bekend er geen studies met deze vraagstelling lopende zijn.

Gekozen is voor een dosering van 3 dd 10 mg rekening houdend met de compliance van de patiënten en het feit dat 20 mg per dag de minimale hoeveelheid is welke nog een optimaal antitumor effect oplevert.

Tamoxifen (NOLVADEX<sup>R</sup>) is de trans-isomeer van 1-4-(2 methylaminoethoxy) fenyl 1,2-difenyl 1-buteen. Het is een niet-steroid agens



met sterke anti-oestrogene eigenschappen. In de gecontroleerde klinische trials bleek tamoxifen even effectief als stilbestrol als primaire hormonale therapie bij postmenopauzale vrouwen met een gedissimineerd mammacarcinoom (46).

Echter het percentage bijwerkingen van tamoxifen is beduidend minder dan van farmacologische doseringen oestrogenen. Daarnaast zijn er geen teratogene eigenschappen bekend.

Uit een retrospectieve analyse van 15 studies bleek geen enkele levensbedreigende bijwerking op te treden en slechts 3% van de 1122 evalueerbare patiënten bleek de therapie niet te kunnen verdragen (47). De meest frequente neveneffecten zijn misselijkheid en braken (10%), flushes (8%), passagere thrombocytopenie, welke geen therapieaanpassing behoeft (5%) en passagere leucopenie (2%). Fluor vaginalis treedt op in 1% en vaginaal bloedverlies in 1%. Leverfunctiestoornissen werden geconstateerd in minder dan 1%. Andere vermelde neveneffecten zijn pruritis vulvae, vochtretentie, hoofdpijn, depressie en huidafwijkingen.

Men moet bedacht zijn op thrombo-embolische complicaties. Er zijn geen gevallen bekend van acute overdosering met tamoxifen.

Echter Kais-Kupfer en Lippman hebben melding gemaakt van 4 gevallen van retina- en cornea beschadiging na chronische overdosering met 120 - 160 mg 2 x daags gedurende een periode van meer dan 17 maanden (48).

## 2.0 DOEL VAN DE STUDIE

- 2.1. Evaluatie van het effect van tamoxifen als adjuvans na een locale behandeling van het stadium I-III mammacarcinoom bij postmenopauzale vrouwen. Het effect wordt beoordeeld naar het ziektevrije interval, het recidief percentage en de overleving in vergelijking met een controle groep, die niet met tamoxifen wordt behandeld. Tevens zal worden bestudeerd of een langere periode van behandeling gepaard gaat met een verbetering van het effect.

- 2.2. Evaluatie van het belang van de oestrogeen en progesteron receptor status op het beloop van de ziekte en evaluatie van het effect van adjuvantie therapie in relatie tot het al of niet aanwezig zijn van deze receptoren in het tumorweefsel.
- 2.3. Evaluatie van de invloed van differentiatie graad van de tumor op het beloop van de ziekte en onderzoek naar de relatie tussen differentiatie graad van de tumor en het al of niet aanwezig zijn van receptoren in het tumorweefsel.
- 2.4. Evaluatie van het al dan niet aanwezig van receptoren in het tumorweefsel in relatie tot bekende prognostische factoren.

### 3.0 SELECTIE VAN PATIENTEN

Alle postmenopauzale vrouwen bij wie de laatste menstruatie langer dan 2 jaar daarvoor heeft plaatsgevonden, maar niet ouder zijn dan 75 jaar, waarbij een radicale loco-regionale behandeling heeft plaatsgevonden voor een stadium I-III mammacarcinoom, als omschreven in dit protocol, komen in aanmerking voor de trial, onafhankelijk van de receptor status.

#### 3.1 Toelatingscriteria

- 3.1.1. ~~Patiënten, die ten tijde van de primaire behandeling geen tekenen van metastasering op afstand vertonen ( $T_1-T_4$ ,  $N_0-N_2$ ,  $M_0$  volgens de TNM-classificatie), behalve enkele omstandigheden welke genoemd worden onder "Uitsluiting criteria" 3.2.2. en 3.2.3.~~
- 3.1.2. Patiënten, die primair radicaal chirurgisch zijn behandeld (stadium I en II), dienen geopereerd te zijn volgens standaard chirurgische procedures, waarbij in alle gevallen een volledige exploratie van de oksel moet hebben plaatsgevonden. In geval van een mamma-sparende procedure dient een zelfde uitvoerige oksel-

exploratie voor uitvoerige pathologisch-anatomische evaluatie te hebben plaatsgevonden.

Voor verdere informatie, zie appendix III.

- 3.1.3. Patiënten, die primair radicaal chirurgisch zijn behandeld voor een stadium I of II mammacarcinoom, dienen bij centrale en mediale tumoren altijd, bij lateraal gelegen tumoren alleen bij aanwezigheid van positieve klieren in de oksel, parasternaal bestraald te worden.
- 3.1.4. Patiënten, die primair chirurgisch behandeld zijn, maar waarbij aan chirurgische radicaliteit wordt getwijfeld, (b.v. tumor los in het vetweefsel; kapsel doorbraak) dienen bestraald te worden op het gehele operatieterrein (zie appendix VI).
- 3.1.5. Patiënten bij wie de tumor als primair inoperabel wordt beschouwd, maar die wel in de trial kunnen worden opgenomen:
- a. Patiënten met gefixeerde axillaire metastasen ( $N_2$ , stadium IIIa).
  - b. Patiënten met fixatie van de tumor aan de thoraxwand ( $T_{4a}$ , stadium IIIb)
  - c. Patiënten, waarbij de huid in het proces betrokken is (peau d'orange, ulceratie, huidmetastasen ( $T_{4b}$ , stadium IIIb)).

In al deze gevallen dient chirurgisch een biopsie te worden genomen voor het stellen van de diagnose en voor het bepalen van de receptor status. Daarna kan een primair radicaal radiotherapeutische behandeling plaatsvinden, welke verricht wordt volgens de richtlijnen die in appendix VI zijn genoemd.

- 3.1.6. In sommige klinieken wordt als routine een infraclaviculaire biopsie verricht. Wanneer dit positief uitvalt, dan wordt de patiënt primair bestraald (zie appendix VIc). In andere klinieken blijkt een positieve okseltopklier eerst in het pathologisch-anatomisch preparaat van de (gemodificeerde) radicale mastectomie

aanwezig en wordt patiënte alsnog volledig bestraald.

Beide procedures worden geaccepteerd in de trial.

- 3.1.7. De chirurgische behandeling of het begin van de primair radiotherapeutische behandeling dient niet langer dan 4 weken voor aanvang van de studie te hebben plaatsgevonden.
- 3.1.8. Patiënten, die een hysterectomie hebben ondergaan worden als postmenopauzaal beschouwd, wanneer zij 55 jaar zijn of ouder.
- 3.1.9. Patiënten, die vroeger een bilaterale ovalectomie hebben ondergaan kunnen in de studie participeren, wanneer zij 55 jaar zijn of ouder.
- 3.1.10. Er dient een adequate beenmergfunctie aanwezig te zijn (leucocyten  $\geq 4000/\text{mm}^3$ , thrombocyten  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ ), een normale nierfunctie (serum creatinine  $\leq 120 \mu\text{mol/l}$ ) en een normale leverfunctie (bilirubine  $\leq 10 \mu\text{mol/l}$ , SGOT en SGPT  $\leq 15 \text{ U/l}$ ).
- 3.1.11. Een botscan dient voor aanvang van de therapie als normaal te zijn beoordeeld. Wanneer deze afwijkingen vertoont, welke mogelijk van niet-maligne aard zijn, dient dit door röntgenologisch onderzoek c.q. biopsie te worden bevestigd.
- 3.1.12. Toestemming van de patiënt.

### 3.2. Criteria voor uitsluiting

- 3.2.1. Patiënten met een maligne mammatumor anders dan carcinoom.
- 3.2.2. Patiënten met palpabele homolaterale supraclaviciulaire en/of infraclaviciulaire lymfklieren en patiënten die oedeem van de arm vertonen ( $N_3$ ).
- 3.2.3. De aanwezigheid van een mastitis carcinomatosa ( $T_{4b}$ ).

- 3.2.3. Patiënten bij wie een maligniteit aan beide zijden aanwezig is of bij wie aan de andere zijde een massa wordt gekonstateerd, tenzij er middels een biopsie wordt aangetoond, dat deze massa van niet-maligne aard is.
- 3.2.5. Patiënten, die al eerder voor dezelfde maligniteit behandeld zijn, inclusief die patiënten, die alleen gebiopteerd zijn, wanneer deze behandeling langer dan 4 weken voor de radicale chirurgische dan wel voor het begin van de radiotherapeutische behandeling heeft plaatsgevonden.
- 3.2.6. Patiënten met een tegelijk aanwezige andere maligniteit of patiënten, die voor een andere maligniteit eerder zijn behandeld tenzij er sprake is (was) van een adequaat behandeld plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom van de huid of een behandeld carcinoma in situ van de cervix.
- 3.2.7. Patiënten, die eerder voor een mammacarcinoom zijn behandeld, met bestraling, chirurgie, of chemotherapie, immunotherapie en/of hormonale therapie.
- 3.2.8. Patiënten, bij wie klinisch suspecte lymfklieren in de contralaterale oksel worden aangetroffen, tenzij dit middels biopsie of cytologie niet wordt bevestigd.
- 3.2.9. Patiënten, bij wie de primaire radicale behandeling langer dan 4 weken voor aanmelding heeft plaatsgevonden c.q. is gestart.
- 
- 3.2.10. Patiënten, die een niet-maligne systemische aandoening hebben, (cardio-vasculair, nier, lever, etc.) die de beoordeling van het ziekteverloop van het mammacarcinoom of de reactie op tamoxifen kunnen bemoeilijken.
- 3.2.11. Patiënten, die om een andere reden een hormonale therapie gebruiken (inclusief contraceptiva) of immuno-suppressieve middelen krijgen voorgeschreven.

3.2.12. Patiënten met een slechte algemene konditie (Karnofski index  $<60$ ).

3.2.13. Patiënten van wie om welke reden dan ook verwacht mag worden, dat de follow-up niet adequaat zal kunnen plaatsvinden.

#### 4.0 VEREIST ONDERZOEK VOOR RANDOMISATIE

##### 4.1. Onderzoek voor alle patiënten

###### 4.1.1. Uitvoerige anamnese naar "major risk factors"

- leeftijd bij eerste en laatste zwangerschap
- pariteit
- leeftijd bij menarche
- leeftijd bij natuurlijke menopauze
- oophorectomie
- ioniserende straling
- familie anamnese (moeder, zusters, dochters, zusters van moeder)
- vroegere behandeling voor benigne lesie van de mamma

###### Mogelijk andere factoren

- lactatie
- exogene hormonen
- ander chronisch medicament gebruik (reserpine e.a.)
- ander noxen (b.v. roken)

4.1.2. Algemeen lichamelijk onderzoek, lengte, gewicht en performance status (volgens Karnofski).

###### 4.1.3. Laboratoriumonderzoek

- BSE, Hb, Ht, thrombocyten, leucocyten, differentiatie
- creatinine, calcium, fosfaat, totaal eiwit en albumine, glucose
- alkalische fosphatase, Y-GT, SGPT, SGOT, LDH, bilirubine
- CEA (1 x preoperatief, 1 x postoperatief, vóór randomisatie)

- 4.1.4. Röntgenologisch onderzoek
- X-thorax (AP en lateraal)
  - mammografie van de contralaterale mamma
  - skelet fotografie in geval van positieve botscan
  - X - Handen (beiderzijds), zie appendix II
- 4.1.5. Scintigrafisch onderzoek
- botscan (deze hoeft niet per se pre-operatief vervaardigd te zijn, maar wel te zijn gemaakt voordat de patiënt wordt aangemeld).
- 4.1.6. Pathologisch-anatomisch onderzoek (zie appendix IV)
- 4.1.7. Receptor onderzoek  
(de uitslag hiervan hoeft niet bekend te zijn voor de randomisatie)
- weefsel dient per operatief adequaat te worden verwerkt opdat geen fout-negatieve uitslagen van dit onderzoek om deze reden worden verkregen. Het weefsel wordt bepaald op aanwezigheid van oestrogeen en progesteron receptoren. De bepaling vindt plaats in het Antoni van Leeuwenhoekhuis. Voor verdere informatie over de procedure, zie appendix V.

5.0. RANDOMISATIE PROCEDURE

5.1. Stratificatie

---

Voor de randomisatie zullen de patiënten gestratificeerd worden volgens de volgende criteria.

5.1.1. Naar instituut

## 5.1.2. Naar okselklierstatus

- a. negatief (geen pathologische lymfklieren aanwezig),
- b. positief (aanwezig zijn van pathologische lymfklieren in de oksel).

Achteraf zal worden gestratificeerd naar de oestrogeen/progesteron receptor status (ER pos/PgR neg, ER pos/PgR neg, ER neg/Pgt pos en ER.neg/PgR neg), de graad van differentiatie van het tumorweefsel, de T status, het aantal positieve lymfklieren en het al of niet positief zijn van de okseltop.

5.2. Registratie

Registratie en randomisatie voor de eerste twee armen van de studie vindt plaats door directe communicatie (telefoon of anderszins) met het datamanagement van het IKA 020 - 17 29 03 (van 09.00 - 17.00 uur).

De patiënten worden gerandomiseerd (verdeling 2/3 voor tamoxifen arm, 1/3 controle arm) middels een trekking van tevoren geprepareerde randomisatie formulieren nadat gegevens over

- instituut,
- naam van de patiënt,
- statusnummer,
- het al of niet positief zijn van okselklieren
- datum primaire behandeling

verstrekt zijn.

Een tweede randomisatie in de tamoxifen arm tussen stoppen van de therapie en continueren hiervan gedurende nog eens twee jaar vindt plaats na één jaar therapie.

6.0. BEHANDELINGSPLAN

- 6.1. Patiënten, die met tamoxifen behandeld worden na de primaire behandeling zullen tamoxifen gebruiken in een dosering van 3 dd 10 mg (= 3 x daags een tablet).



- 6.2. De behandeling wordt begonnen niet eerder dan 1 week en niet later dan 4 weken na de primaire radicale chirurgische behandeling of het begin primaire radicale radiotherapeutische behandeling.
- 6.3. De patiënten, die gerandomiseerd worden in de controle groep krijgen geen placebo voorgeschreven en dienen tijdens de follow-up periode geen medicamenten als vermeld onder punt 3.2.11 te gebruiken.
- 6.4. De duur van de behandeling met tamoxifen is vanaf minimaal 1 week maximaal 4 weken nadat de primaire radicale behandeling heeft plaatsgevonden c.q. is gestart tot:
- a. progressie van de ziekte wordt gekonstateerd
  - b. de behandeling met tamoxifen respectievelijk één jaar of drie jaar heeft plaatsgevonden.
- Dit afhankelijk van wat het eerste optreedt.
- 6.5. Dosis modificatie
- 6.5.1. Gastro-intestinale toxiciteit
- Antiemetica dienen toegepast te worden zonder dosis modificatie van de tamoxifen, aangezien misselijkheid en braken meestal self-limiting zijn. Wanneer deze vorm van toxiciteit niet goed behandelbaar is, dient de tamoxifen tijdelijk te worden gestaakt en nadien weer begonnen te worden met een dosis van 10 mg per dag, na 1 week verhoogd te worden naar 2 dd 1 tablet en vervolgens na 1 week nog eens verhoogd te worden naar 3 dd 1 tablet, wanneer het middel alsnog blijkt te worden verdragen.
- 6.5.2. Heematologische toxiciteit
- Wanneer leucopenie ( $< 2500/\text{mm}^3$ ) of thrombocytopenie ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) mocht optreden dan dient tamoxifen tijdelijk te worden gestaakt totdat deze waarden weer  $> 2500/\text{mm}^3$  resp.  $> 50.000/\text{mm}^3$  zijn geworden. Op dat moment kan de volle dosis weer hervat worden.

Uiteraard dient naar andere oorzaken van deze afwijkingen onderzoek te worden verricht (b.v. beenmerginvasie).

7.0 FOLLOW-UP ONDERZOEK

- 7.1. Alle patiënten dienen voor het eerst 1 maand na ontslag uit het ziekenhuis te worden teruggezien. Daarna vindt gedurende de eerste 5 jaar elke 3 maanden controle plaats (of eerder op indicatie) en daarna elk half jaar.
- 7.2. Loco-regionale controle en onderzoek naar metastasering dient bij de controlebezoeken plaats te vinden (zie 4.1.2. en 4.1.3.). CEA-bepaling en röntgenologisch onderzoek van de thorax dienen elk half jaar te geschieden en mammografie van de contralaterale mamma elk jaar. De skeletscan wordt herhaald op indicatie.
- 7.3. Bij alle controlebezoeken dient een goede evaluatie plaats te vinden van eventuele bijwerkingen van de therapie.
- 7.4. Na 3 jaar wordt een follow-up foto van beide handen genomen volgens de in appendix II vermelde techniek.
- 7.5. Elk half jaar dient 5 cc bloed te worden afgenomen, waarvan het verkregen plasma (na centrifugeren) dient te worden bewaard bij  $-27^{\circ}\text{C}$  voor bepaling van de tamoxifen bloedspiegel (ICI-laboratories).

## 8.0 THERAPIE BEOORDELING

- 8.1. Het ziektevrije interval is het eerste criterium voor beoordeling van het therapie resultaat en wordt bepaald door het follow-up onderzoek (zie 7.0.).
- 8.2. Documentatie van het eventueel optredend recidief is essentieel om patroonverschillen in beide groepen te registreren.
- 8.3. Histologische of cytologische verificatie van het recidief dient in alle gevallen te worden nagestreefd met uitzondering van hersenmetastasen. Dit is gewenst om een eventuele tweede maligniteit of een niet-maligne proces uit te sluiten, maar ook om een tweede beoordeling van de receptor status mogelijk te maken. Bij de patiënten die op dat moment nog met tamoxifen behandeld worden, dient zo mogelijk een therapievrij interval van 4 weken ingelast te worden, opdat deze beoordeling mogelijk wordt.
- 8.4. De volgende criteria voor beoordeling van therapiefalen zijn de enige acceptabele bewijsvoering voor een opgetreden recidief:
- 8.4.1. Mamma en andere weke delen localisaties:  
Criterium: positieve biopsie of cytologie.
- 8.4.2. Long:  
Criterium: positieve biopsie of cytologie of de aanwezigheid van een progressieve lesie(s) van  $\geq 1$  cm bij opeenvolgende röntgenfoto's bij afwezigheid van algemene symptomen.
- 8.4.3. Skelet:  
Criterium: positieve cytologie of biopsie of een positieve botscan in een voordien negatief gebied, met röntgenologische bevestiging. Ook een botscan met multipale afwijkingen in gebieden die voordien negatief waren en geen betrekking hebben op gewrichten of gebieden van een recent trauma. Niet-maligne oorzaken van een positieve botscan dienen te worden uitgesloten door middel van röntgenfoto's, zo nodig aangevuld met tomografie.

N.B.: een positieve botscan ter plaatse van een gewricht of ter plaatse van een recent opgelopen trauma kunnen niet als criterium worden gebruikt.

8.4.4. Lever:

Criterium: positieve cytologie of biopsie.

N.B.: een gevarieerd beeld van leverfunctiestoornissen en/of leververgrootte en scintigrafische afwijkingen kan optreden door geneesmiddelen, hetgeen histologische verificatie noodzakelijk maakt.

8.4.1. Centraal Zenuwstelsel:

Criterium: positieve biopsie of een positieve CAT scan of neurologische afwijkingen met een positieve hersenscan. Indien alleen een positieve hersenscan wordt gevonden als enig bewijs voor hersenmetastasering dient verder onderzoek plaats te vinden.

9.0 BEHANDELINGSPLAN BIJ EEN RECIDIEF

9.1. Bij optreden van een loco-regionaal recidief verdient lokale behandeling de voorkeur (b.v. radiotherapie).

9.2. Indien een gegeneraliseerd recidief optreedt, dan dient de controlegroep behandeld te worden met tamoxifen, indien de tumor ER+ is en het klinisch beloop dit toelaat. Uiteraard kan een locale therapie aanvullend worden toegepast in specifieke situaties (b.v. radiotherapie bij ernstige locale botpijn).

9.3. Indien het gegeneraliseerd recidief optreedt bij een patiënt die de tamoxifen-arm had geloot en de tumor ER+ is, dan hangt het beleid af van het moment waarop het recidief optreedt.

9.3.1. Indien de patiënt nog steeds tamoxifen gebruikt dan is een secundaire hormonale therapie aangewezen, wanneer het klinisch beloop dit toelaat.

- 9.3.2. Indien de patiënt reeds gestopt is met de adjuvant behandeling met tamoxifen, dan kan alsnog opnieuw met tamoxifen worden begonnen om te trachten de patiënt opnieuw in remissie te krijgen. Wanneer dit mislukt dan kan een secundaire hormonale therapie worden toegepast, wanneer het klinisch beloop dit toelaat.
- 9.4. Wanneer het gegeneraliseerd recidief optreedt in een patiënt met een (herhaalde) ER- tumor, dan verdient chemotherapie de voorkeur.

#### 10.0 POSTMORTAAL ONDERZOEK

Patiënten zullen gecontroleerd blijven gedurende hun leven. In alle gevallen dient een postmortaal onderzoek te worden nagestreefd. Een verslag hiervan dient te worden opgestuurd naar het trialbureau. Ook in geval geen obductie plaatsvindt, dient de datum van overlijden te worden gemeld, aangevuld met een zo gedetailleerd mogelijk verslag over de doodsoorzaak.

#### 11.0 EINDPUNTEN

Eindpunten voor statistische analyse zullen zijn:

1. Bewijs van therapiefalen d.w.z. het optreden van een lokaal, regionaal en/of een gegeneraliseerd recidief.
2. overleving.
3. morbiditeit.

ad 1. Een lokaal recidief is het optreden van tumor in alle weke delen van de ipsilaterale borstwand en operatie litteken. Weke delen recidieven uitbreidend tot in de benigne borstwand of reikend tot over de middenlijn worden gerekend tot de locale recidieven.  
Wanneer tumor wordt aangetoond langs de mamma intern-

supraclaviculair en/of de ipsilaterale axillaire klieren als ook de weke delen van de oksel, dan zullen deze worden beschouwd als een regionaal recidief.

Wanneer tumor wordt aangetoond in de gebieden, niet omschreven als onder lokale en regionale recidieven, worden deze aangeduid als metastasen op afstand.

ad 2. Onderscheiden dient te worden of deze overleving ziekte-vrij is of dan wel of de patiënte met of door het maligne ziekteproces is overleden.

## 12.0 PATHOLOGISCHE ANATOMIE

De gegevens van iedere patiënt in de studie zullen worden opgevraagd en centraal worden gereviewd.

Voor verdere gegevens betreffende de pathologische beoordeling met name de oksel, zie appendix IV.

## 13.0 STATISTISCHE OVERWEGINGEN

Het hoofddoel van de studie is gegevens te leveren die van belang zijn bij het nemen van de beslissing: al of niet tamoxifen als adjuvans bij postmenopauzale vrouwen met stadium I-III mammacarcinoom. Dit is niet equivalent aan het vinden van een bepaald verschil met behulp van een significantietoets. Zie voor een uitgebreide argumentatie Appendix V. Andere relevante literatuur is te vinden in (49-55).

Met behulp van een uitgebreide versie van het (Bayesiaanse) beslissingsmodel van Canner (54) is voor deze studie de optimale duur, de optimale verdeling van de patiënten over de armen en de door de studie te verwachten winst in het 5-jaars ziektevrije percentage berekend.

Hiertoe zijn de volgende aannamen gemaakt:

- 1) Gezien de bijwerkingen, de complicaties en de kosten moet tamoxifen de theoretische 5-jaars ziektevrije overlevingskans

met tenminste 10% verhogen (bijv. van 60% naar 70%) wil het netto resultaat positief beoordeeld worden, d.w.z. dat de keuze zal zijn voortaan altijd tamoxifen te geven.

- 2) Zonder tamoxifen verwachten we voor de hele groep een 5-jaars ziektevrrije overleving van 60%, terwijl we er voor 90% van overtuigd zijn dat het zal liggen tussen 48% en 71% (= onzekerheidsmarge).
- 3) Drie alternatieve modellen t.a.v. de 5-jaars ziektevrrije overleving na tamoxifen:

Model A: "Neutraal"

- Verwacht 70% (dus 10% meer dan zonder tamoxifen (punt 2), wat precies nodig is om op te kunnen wegen tegen complicaties, bijwerkingen etc. (punt 1) voor 90% zeker tussen 59% en 80%.
- Hieruit te berekenen: Er is een kans van 84% dat tamoxifen een hogere 5-jaars overleving geeft; de kans dat de 5-jaars ziektevrrije overleving minstens 10% hoger is, is 50%; de kans op verhoging met minstens 20% is 16%
- Vóór de trial hebben artsen die dit model aanhangen geen voorkeur voor een van beide armen.

Model B: "Optimistisch"

- Verwacht 75%, voor 90% zeker tussen 64% en 84%.
- Dan volgt: Er is een kans van 96% dat tamoxifen een hogere 5-jaars ziektevrrije overleving geeft; de kans dat de 5-jaars overleving tenminste 10% hoger is, is 68%; de kans op verhoging met tenminste 20% is 32%.
- Zonder trial zouden aanhangers van dit model tamoxifen moeten toedienen.

Model C: "Pessimistisch".

- Zelfde verwachting als zonder tamoxifen: zie 2.
- Dan volgt: Er is een kans van 50% dat tamoxifen een hogere 5-jaars ziektevrrije overleving geeft; de kans dat de 5-jaars ziektevrrije overleving tenminste 10% hoger is, is 18%; de kans op verhoging met minstens 20% is 1%.

- Zonder trial zouden aanhangers van dit model geen tamoxifen mogen toedienen.

Uitgegaan is van de volgende basissituatie: Het resultaat van de trial zal gedurende 15 jaar vanaf het begin ervan invloed hebben op de behandeling; in de trial zullen 80 patiënten per jaar worden opgenomen; voor de artsen-deelnemers geldt Model B; we zijn tevens geïnteresseerd in de invloed op nog eens 500 patiënten per jaar behandeld buiten de trial. Voor de behandelend artsen van deze 500 patiënten geldt Model C. Voor deze basissituatie en een aantal varianten geeft onderstaande tabel de optimale opzet van de trial en de daaruit voortvloeiende netto winstverwachting (zie appendix VII) t.o.v. wat er zou gebeuren zonder trial: artsen met Model A zouden mogen loten; artsen met Model B moeten tamoxifen kiezen; artsen met Model C mogen geen tamoxifen kiezen. De berekeningen zijn gedaan vanuit het standpunt van de deelnemende artsen (in trial model), maar rekening houdend met de mogelijkheid dat artsen buiten de trial bij dezelfde uitkomst maar beïnvloed door hun aanvankelijke mening (buiten trial model) tot een andere beslissing zouden kunnen komen.

Geldigheid trial	In trial		Buiten trial		Duur trial	Optimale Verdeling over armen	Netto Winstverwachting
	Pat.p.j.	Model	Pat.p.j.	Model			
15 j.	80	B	500	C	2.4 j.	73/27	4.2%
15 j.	80	A	500	A	2.3 j.	47/53	2.6%
15 j.	40	B	500	C	3.4 j.	79/21	3.7%
25 j.	80	B	500	C	3.2 j.	79/30	4.5%
15 j.	80	B	100000	C	2.4 j.	73/27	4.7%
15 j.	80	B	500	C	2.7 j.	50/50 <sup>*)</sup>	4.0%

<sup>\*)</sup> gekozen, niet berekend.

De onderste regel geeft de voorgestelde trial weer.



De konklusie luidt dat de trial ongeveer 3 jaar moet duren en dat er (mede gezien de tamelijke geringe invloed op de winstverwachting; vergelijk regel 1 met regel 6) ruimte is voor een andere dan de 50/50 verdeling.

14.0 ADMINISTRATIEVE PROCEDURE

Alle formulieren zullen verwerkt worden door het IKA-datamanagement, Plesmanlaan 125/Postbus 9236, 1006 AE Amsterdam (tel. 020 -17 29 03).

14.1. Het aanmeldingsformulier van de trial dient zo spoedig mogelijk, maar uiterlijk binnen 4 weken na registratie te worden ingevuld (IKA-datamanagement).

Een kopie van het operatieverslag, een kopie van de uitslag van het receptor onderzoek en een kopie van het P.A.-verslag dient aanwezig te zijn.

14.3 Het follow-up formulier dient elke 3 maanden te worden ingevuld gedurende de eerste 5 jaar, daarna elk half jaar.

14.4 Het samenvattingsformulier dient te worden ingevuld bij optreden van een recidief of wanneer om een andere reden de studie wordt beëindigd.

14.5. Het voortgangsformulier dient jaarlijks na het optreden van een recidief of wanneer patiënte om een andere reden uit de studie valt, te worden ingevuld. In geval van overlijden van de patiënte dient dit aan het trialbureau te worden gemeld. De datamanager kan daardoor op een eerder tijdstip de nodige gegevens op het formulier invullen dan volgens de jaarlijkse planning verwacht kon worden.

14.6. De reviewer stuurt een kopie naar het IKA-trialbureau.

15.0 LITERATUUR REFERENTIES

1. Brinkley, D. and Haybittle, J.L. The curability of breast cancer. *Wld J. Surg* 1: 287, 1977.
2. Fisher, B. United States trials of adjuvant therapy. *Wld J. Surg* 1: 331, 1977.
3. Fisher, B., Slack, N., Cavanaugh, P. et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer: Result of the NSABP Clinical Trial. *Ann. Surg.* 172: 711, 1970.
4. Zucali, R., Ushlenghi, C., Kenda, R., Bonadonna, G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer* 37: 1422, 1976.
5. Fisher, B., Redmond, C., and participating NSABP investigators. Studies of the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) In Adjuvant Therapy of Cancer (Salmon, S.S. and Jones, S.E., eds), Amsterdam, 1977, North Holland Publishing Company, pp 67-81.
6. The National Institutes of Health Consensus Development Panel. Adjuvant chemotherapy of breast cancer: summary of an NIH consensus statement. *Brit. Med J* 281: 724, 1980.
7. The National Institutes of Health Consensus Development Panel, NIH Consensus Development Statement: Adjuvant chemotherapy of breast cancer. *N Eng J Med* 303: 831, 1980.
8. The National Institutes of Health Consensus Development Panel, Adjuvant chemotherapy of breast cancer. *Connecticut Medicine* 44: 721, 1980.
9. Fisher, B., Glass, A., Redmond, C. et al. L.-Phenylalanine mustard (L-pam) in the management of primary breast cancer. *Connecticut Medicine* 44: 721, 1980.
10. Rossi, A., Bonadonna, G., Valagussa, P. et al. CMF adjuvant program for breast cancer: five-year results. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 21: 404, 1980.
11. Palshof, T., Mouridsen, H.T. and Daehnfelddt, J.L. Adjuvant endocrine therapy of breast cancer- and controlled clinical trial of oestrogen and anti-oestrogen: Preliminary results of the Copenhagen Breast Cancer Trials. *Recent results in cancer research* 71: 185, 1980. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.
12. Hubay, C.A., Pearson, O.H., Marshall, J.S., et al. Anti-estrogen, cytotoxic chemotherapy and bacillus Calmette-Guerin vaccination in stage II breast cancer: a preliminary report. *Surgery* 87: 494, 1980.

13. Fisher, B., Redmond, C., Brown, A., et al. Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *N Eng J Med* 305: 1, 1981.
14. Beatson, G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* ii, 104, 1896.
15. Korenmann, S.G., Dukes, B.A. Specific estrogen binding by the cytoplasm of human breast carcinoma. *J Clin Endocrinol* 30: 639, 1970.
16. Leclercq, G., Heuson, J.C. Therapeutic significance of sex-steroid hormone receptors in the treatment of breast cancer. *Europ Cancer* 13: 1205, 1977.
17. McGuire, W.L., Carbone, P.P., Vollmer, E.P. eds. Estrogen receptors in human breast cancer. New York, Raven Press, 1975.
18. Heuson, J.C., Longeval, E. Mattheiem, W.H. et al. Significance of quantitative assessment of estrogen receptors for endocrine therapy in advanced breast cancer. *Cancer* 39: 1971, 1977.
19. De Sombre, E.R., Greene, G.L. and Jensen, E.V. Estrophilin and endocrine responsiveness of breast cancer. *Prog Cancer Res Therap* 10: 1, 1978.
20. McGuire, W.L. Horwitz, K.B., Zava, D.T. et al. Estrogen and progesterone receptors in human breast cancer. In *steroid Receptors and the Management of Cancer* (Thompson, E.B., Lippmann, M.E., eds) CRC Press, Boca Raton, 1979, vol 1, p 31.
21. McGuire, W.L., Zava, D.T., Horwitz, K.B., et al. Hormones, receptors and breast cancer. In *Proceedings of the sixth Tenovus workshop on tumour markers* (Griffiths, K., Neville, A.M., Pierrepoint, C.G., eds) Cardiff, Alpha Omega Publishing, 1978, p. 153,
22. Knight, W.A., Livingstone, R.B. Gregory, E.J., et al. Estrogen receptor as an independent prognostic factor for early recurrence in breast cancer. *Cancer Res* 37: 4669, 1977.
23. Maynard, P.V., Blamey, R.W., Elston, C.W., et al. Estrogen receptor assay in primary breast cancer and early recurrence of disease. *Cancer Res* 38: 4292, 1978.
24. Rich, M.A., Furmanski, P., Brooks, S.G. et al. Prognostic value of estrogen determinations in patients with breast cancer. *Cancer Res* 38: 4296, 1978.
25. Allegra, J.C., Lippmann, M.E., Simon, R. et al. Association between steroid hormone receptor status and disease free interval in breast cancer. *Cancer Treat Rep.* 63: 1271, 1979.
26. Cooke, T., George, D., Shields, R. et al. Oestrogen receptors and prognosis in early breast cancer. *Lancet* 1: 995, 1979.

27. Hähnel, R., Woodings, T. and Vivian, A.B. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. *Cancer* 44: 671, 1979.
28. Allegra, J.C., Lippmann, M.E., Thompson, E.B., et al. Relationship between the progesteron, androgen and glucocorticoid receptor and response rate to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Cancer Res* 39: 1973, 1979.
29. Cole, M.P. Suppression of ovarian function in primary breast cancer. In prognostic factors in breast cancer. (Forrest, A.P.M., Kunkler, P.B., eds), Edinburgh, Livingstone 1968, p 146.
30. Ravdin, R.G., Lewison, E.F., Slack, N.H., et al. Results of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast cancer. *Surg Gynecol Obstet* 131: 1055, 1970.
31. Meakin, J.W. Is there a place for adjuvant endocrine therapy of breast cancer? *Recent Results Cancer Res* 71: 178, 1980.
32. Griswold, D.P. and Green, C.H. Observations on the hormone sensitivity of DMBA induced mammary tumours in the Sprague Dawley rat. *Cancer Res* 30: 819, 1970.
33. De Sombre, E.R. and Arbogast, L.Y. Effect of the anti-estrogen CJ 628 on the growth of rat mammary tumours. *Cancer Res* 34: 1971, 1974.
34. Jordan, V.C. Use of the DMBA induced rat mammary carcinoma system for the evaluation of Tamoxifen treatment as a potential adjuvant therapy. *Rev End rel ca suppl*, Oct 1978.
35. Rose, D.P. and Davis, T.E. Effects on adjuvant chemo-hormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients. *Cancer Res* 40: 4043, 1980.
36. Schultz, K.D., Schmidt-Rhode, P., Weymar, P., et al. The influence on a polychemotherapeutic regimen on the female endocrine control mechanism in mammary carcinoma patients. *Recent result Cancer Res* 71: 162, 1980. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York.

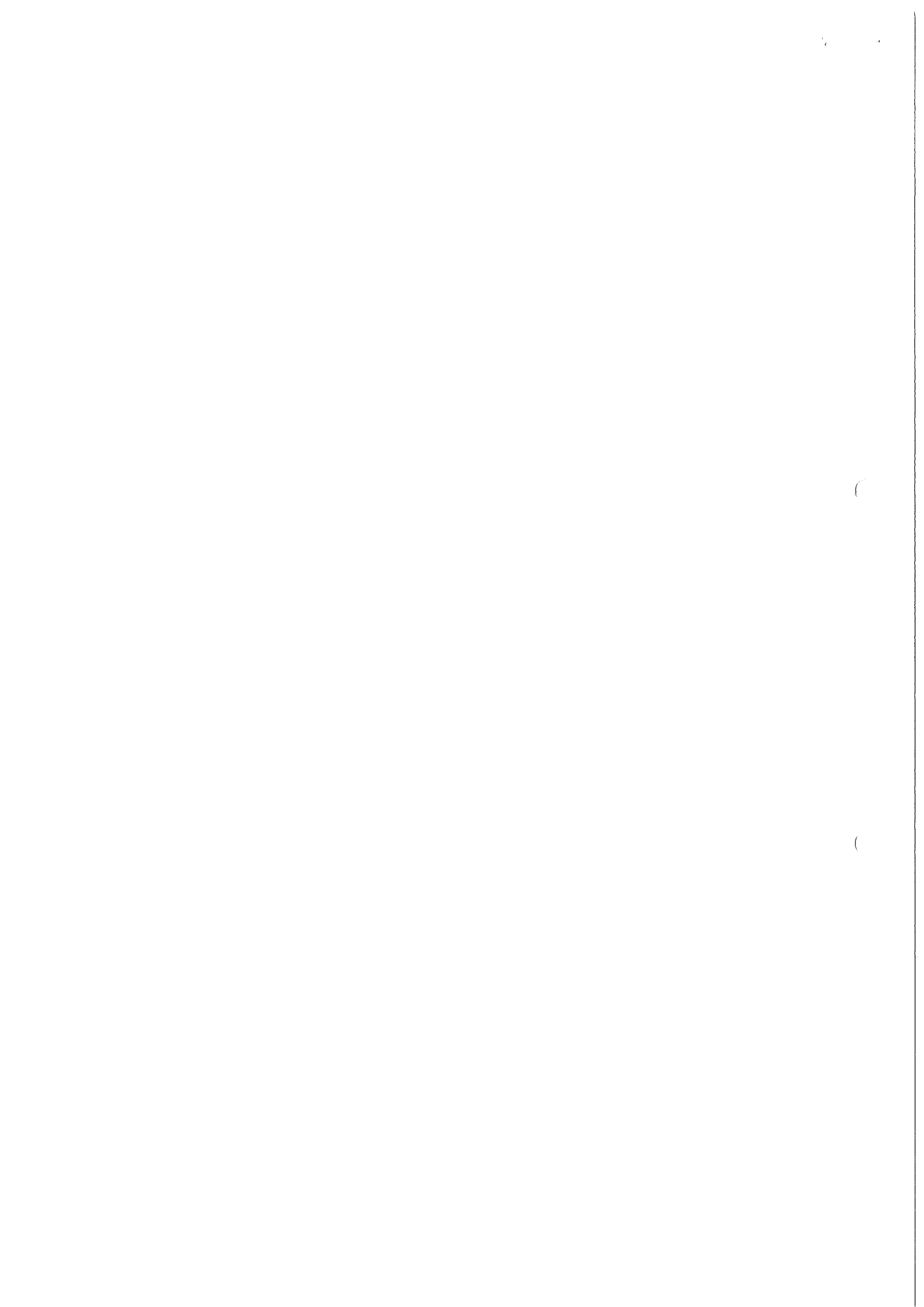
---

37. Minton, M.J., Cantwell, B.M.J., Knight, R.K. et al. Safety of tamoxifen. *Lancet* 1: 396, 1978.
38. Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). Protocol 77-1a, 77-1b, and 77-1c, 1977.
39. Wallgren, A. et al. Adjuvant breast cancer treatment with tamoxifen and combination chemotherapy. Third International Conference on the adjuvant therapy of cancer. Tucson 18-21 maart, 1981.
40. Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer. Interim Analysis at four years by Nolvadex adjuvant trial organization. *The Lancet*, 257, 1983.

41. Ovarian irradiation and prednisone following surgery for carcinoma of the breast. Meakin, J.W., Allt, W.E.C., Beale, F.A. et al. In: adjuvant therapy of cancer. Eds: Salmon, S.S., Jones, S.E., North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1977, pp 95-99.
42. Manchester Trial (Ribeiro). A clinical trial using adjuvant hormone therapy in women with operable breast cancer.
43. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Protocol 1178 and 5177, 6177.
44. Ludwig Breast Cancer Studies I - IV (1978).
45. Palshof, T. et al. International Symposium on Antihormones in Breast Cancer. Nice, 26-27 Sept, 1980.
46. Ingle, J.N., Ahmann, D.L., Green, S.J. et al. Randomised clinical trial of diethylstilboestrol versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. N Eng J Med 304: 16, 1981.
47. Mouridson, H. Summary of World Data on "Nolvadex" (Tamoxifen). Rev End rel ca, suppl. 3, Oct. 1979.
48. Kaiser-Kupfer, M.I., Lippmann, M.E. Tamoxifen retinopathy. Cancer Treat Rep 62: 315, 1978.
49. Hart, G. Statistiek en klinische proefopzettingen ('clinical trials'). Tijdschrift Kanker 5 no. 3: 24, sept 1981.
50. Anscombe, F.J. Sequential Medical Trials. J Am Stat Ass 58: 365, 1963.
51. Colton, T. A model for selecting one of two medical treatments. J Am Stat Ass 58: 388, 1963.
52. Schwartz, D. Lelouch, J. Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutical trials. J. Chron Dis 20: 637, 1976.
53. Henschke, U.K., Flehinger, B.J. Decision theory in cancer therapy. Cancer 11: 1819, 1967.

---

54. Canner, P.L. Selecting one of two treatments when the responses are dichotomous. J Am Stat Ass 65: 293, 1970.
55. Healy, M.J.R., Saracci, R. (ed). Report of a symposium sponsored by the UICC on principles and practice in clinical trials. Int J Cancer 8: 541, 1971.
56. Haagensen: Disease of the Breast, 2nd ed, 1971. Saunders, p. 397-399.



APPENDIX I - TABEL VAN STUDIE PARAMETERS

Gewenst onderzoek	voor primaire therapie	voor randomisatie	elke 3 maanden	elke 6 maanden	elke 12 maanden
Anamnese en lichamelijk onderzoek	X	X	X	0	
Lengte, gewicht, Karnofski	X	X	X	0	
Haematologisch bloedonderzoek					
BSE, Hb, Ht	X	X	X	0	
Leucocyten, thrombocyten	X	X	X	0	
Bloed, chemisch onderzoek					
Creatinine, glucose, alk. fosfatase					
SGT, SGOT, SGPT, LDH, calcium, fosfaat	X	X	X	0	
totaal eiwit, albumine					
CEA + bilirubine	X	X		X, 0	
Röntgenologie en scintigrafie					
X-thorax (AP en lateraal)	X			X, 0	
Mammografie		X <sup>3</sup>			X, 0
<sup>1</sup> X-Handen (bdz)		X <sup>4</sup>			
<sup>1</sup> botscan		X <sup>3</sup>			
<sup>2</sup> Oestrogeen/Progesteron receptorbepaling	X				
Insturen van follow-up formulier			X	0	
Insturen van voortgangsformulier					*

X = 0- 5 jaar, indien geen recidief is opgetreden

0 = 5-10 jaar, indien geen recidief is opgetreden

\* = alleen na het optreden van een recidief, of wanneer patiënte om een andere reden uit de studie valt (in geval van overlijden eerder)

1 = botscan is vereist voor randomisatie. Indien positief, verificatie noodzakelijk middels röntgenologisch onderzoek en zonodig biopt of punctie. Na randomisatie vindt dit onderzoek alleen plaats op indicatie.

2 = receptorbepaling zowel van de primaire tumor, als ook van een eventuele optredende metastase c.q. loco-regionaal recidief.

3 = niet noodzakelijk, wanneer reeds voor de primaire behandeling verricht.

4 = de handfoto's dienen na 3 jaar te worden herhaald.

NB. Alle patiënten dienen voor het eerst 1 maand na ontslag uit het ziekenhuis te worden teruggezien (anamnese, leuco's, thrombo's).

## APPENDIX II

### POSTMENOPAUZALE OSTEOPOROSE

- Doel** : evaluatie van het effect van tamoxifen op de ontwikkeling van postmenopauzale osteoporose.
- Participatie** : Alle patiënten uit de verschillende groepen nemen hieraan deel.
- Onderzoek** : Aan het begin van de studie en na 3 jaar wordt een foto van beide handen gemaakt voor de meting van de metacarpale cortexdikte.
- Techniek** : De foto's van beide handen worden gemaakt op non-screen film (Kodak X-Omat MA) met 55 kV en een focus-film afstand van 95 cm.
- Evaluatie** : De metacarpale cortexdikte wordt in 6 metacarpalia (2, 3 en 4; rechts en links) gemeten met een meetloupe. De metingen worden in een willekeurige volgorde blind verricht door één persoon in het AZVU.



CHIRURGISCHE BEHANDELING

A. De primaire biopsie

Bij kleine tumoren kan een excisie-biopsie worden verricht.

Bij grotere is vaker een incisie-biopsie aangewezen.

Een blokje ter grootte van 1 cm<sup>3</sup> zal bij de biopsie als regel worden gereserveerd voor oestrogeen en progesteron receptor bepaling.

Uiteraard is ook receptor bepaling mogelijk op materiaal verkregen bij de amputatie als de eerste diagnose gesteld werd met een cytologische methode.

Bij ieder biopt, ook bij zogenaamde excisie-biopten moet rekening worden gehouden met implantatierisico's. Alle voorzorgen gericht tegen vermindering van deze risico's moeten worden uitgevoerd.

B. De infraclaviculaire biopsie

De top van de oksel kan via een aparte incisie of via een onderdeel van voorgenomen amputatie incisie worden benaderd. Ongeveer 2 cm onder de clavicula wordt de musculus pectoralis major in zijn vezelverloop gekliefd, tot de mediale rand van de musculus pectoralis minor wordt gevonden. De okseltop ligt in de driehoek, die begrensd wordt door borstwand, mediale rand van de musculus pectoralis minor en de vena axillaris.

De infraclaviculaire (okseltop)kliertjes dienen, indien de infra(sub)-claviculaire exploratie niet gebruikt wordt bij de selectie van patiënten voor operatieve behandeling, apart gemerkt te worden aan het operatiepreparaat.

C. De amputatieprocedures

Voor opname in dit onderzoek dienen de patiënten, waarbij voor een primaire amputatie is gekozen met een mastectomie volgens Halsted of volgens Patey, of volgens een modificatie hiervan waarbij gedeelte(n) van de pectoralis musculatuur intact blijven, behandeld te worden.

De technieken van de verschillende amputatievarianten worden nauwkeurig beschreven in verschillende handboeken. Bij de keuze van de amputatieva-

vervolg appendix III

rianten speelt de localisatie van de tumor en de okselkliersituatie een belangrijke rol. Er worden hiervoor verschillende regels, variërend van kliniek tot kliniek gehanteerd. Voor opname van patiënten in dit onderzoek is noodzakelijk dat minimaal dat deel van de spier, dat vlakbij (dichter dan geschat 2 cm) het tumorproces gelocaliseerd is, mede wordt verwijderd.

Na eerdere biopsie is opnieuw kleden, joderen, afdekken en gebruik van schoon instrumentarium noodzakelijk. De incisierichting wordt bepaald vooral door de tumorlocalisatie. Het heeft voordeel de incisie van tevoren af te tekenen. De huidincisie moet ruim om de biopsieplaats en om de areola mammae heenlopen.

Zowel bij de Halsted amputatie als bij de varianten, waarbij (gedeelten van) de pectoralis musculatuur wordt gespaard, is een en bloc verwijdering van mamma en oksel mogelijk en noodzakelijk. Altijd kan tussen mamma en oksel een zeer brede weefselverbinding blijven bestaan.

Wanneer een spiersparende ingreep wordt gekozen, is het zinvol het interpectorale vet apart te verwijderen voor P.A., tenzij dit goed bij het preparaat gevoegd kan blijven (zelden mogelijk).

Wanneer niet tevoren (als selectie criterium) een infraclaviculaire exploratie wordt uitgevoerd, dient het subclaviculaire (mediale okseltop) vet apart gemerkt te worden (bijvoorbeeld met gekleurde kraal in overleg met de patholoog-anatoom) of in een apart potje (te scheiden na operatie) opgezonden te worden.

In alle participeren klinieken dient met de patholoog een afspraak te worden gemaakt om de interpretatie-mogelijkheid van begrenzingen en niveaus van de oksel optimaal te maken (markering).

Voor het sluiten van het operatieterrein dient de operatieholte te worden uitgespoeld met een celdodende vloeistof.

vervolg appendix III

D. Mammasparende procedure

Voor de techniek van het chirurgische deel van een mammasparend therapieplan wordt verwezen naar de aanwijzingen, die gegeven zijn in de protocollen van de studies, die ontworpen zijn om de waarde van de mammasparende therapie bij bepaalde patiëntengroepen te toetsen (EORTC 10801).

Indien in een aan deze studie participerende kliniek besloten wordt tot uitvoeren van mammasparende therapie als mogelijkheid van behandeling, dient het vastgestelde indicatiebeleid systematisch te worden gevolgd. Over het bepalen van welke groepen patiënten geschikt zijn voor mammasparende therapie zijn uiteenlopende meningen.

Voor participatie in deze studie mogen geen patiënten met hogere stadia dan stadium II mammasparend behandeld zijn. Om de techniek zoveel mogelijk uniform te doen zijn bij de patiënten die in het proefonderzoek meedoen, lijkt het aanbevelenswaardig dat de gekozen chirurgische therapie wordt uitgevoerd conform die welke wordt gehanteerd in de klinieken waar ook het radiotherapie deel van de mammasparende therapie wordt uitgevoerd.

## APPENDIX IV

### PATHOLOGISCH-ANATOMISCH ONDERZOEK

Het P.A.-onderzoek van de operatiepreparaten is uitsluitend bedoeld ter vaststelling van het stadium waarin de tumor zich bevindt. Aangezien bij gemodificeerd radicale mastectomie volgens Patey de beide MM. pectorales in situ blijven, wordt hier het interpectorale vet apart verwijderd en aangeboden!

Verwacht wordt dat het zoveel mogelijk bij het routine onderzoek te vinden klieren worden onderzocht, bij voorkeur in totaal ongeveer 10 à 12, hoewel dit niet vereist is. Daar het belangrijk is om het juiste aantal lymfkliermetastasen te bepalen, is het nodig dat elke gevonden lymfklier op 3 hoogtes wordt bekeken (56).

De methode waarop het totale preparaat aan de patholoog-anatoom wordt aangeboden dient zodanig te geschieden, dat interpretatiemogelijkheid van begrenzingen en niveaus van de oksel optimaal mogelijk is.

Een blokje van de primaire tumor benevens 2 gekleurde representatieve coupes dienen te worden ingezonden naar de leden van de patholoog-anatomische kommissie voor review.

N.B. Ook indien een radicale mastectomie is verricht moet het interpectorale vet onderzocht worden teneinde gelijke maatstaven aan te houden, aangezien voor het bepalen van de stratificatie 1 - 3 of 4+ klieren de interpectorale klieren zowel wat onderzochte aantallen als positieve klieren betreft, opgeteld worden bij het aantal okselklieren.

APPENDIX V

RECEPTOR ONDERZOEK

(Klinisch Chemisch Laboratorium, Antoni van Leeuwenhoekhuis,  
Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, tel.: 020 -512 2334/512 2337).

Voor de bepaling voor oestrogeen en progesteron receptoren is  $\pm 1$  gram weefsel nodig: een kleinere hoeveelheid weefsel maakt verdunningen noodzakelijk, die de nauwkeurigheid van de methode niet ten goede komt. Voor zover mogelijk wordt het mammacarcinoom weefsel vrijgemaakt van vet, bindweefsel en necrotisch weefsel door de patholoog-anatoom. Een representatief deel (tumor weefsel bevattend) wordt onmiddellijk ingevroren, hetzij door het in de diepvries van  $-70^{\circ}$  te plaatsen, of het in vloeibare stikstof of in fijngepoederde koolzuursneeuw en dan in de diepvries ( $-20^{\circ}$  of  $-70^{\circ}$ ) te bewaren.

Transport kan plaatsvinden in koolzuursneeuw of vloeibare stikstof. Transport per NS is mogelijk. In dat geval dient het laboratorium telefonisch geïnformeerd te worden over het tijdstip van aankomst. Verzending per PTT: per expresse is eveneens mogelijk, wanneer telefonisch bericht wordt gegeven.

Op verpakking dient vermeld te staan:  
DIREKT NA AANKOMST IN DIEPVRIES PLAATSEN

---

De verslagen worden kwantitatief uitgedrukt in fmol/mg eiwit.

APPENDIX VI

RADIOTHERAPIE BIJ STADIUM I-III MAMMACARCINOOM

A. Indicatie

St. I (oksel -) Altijd parasternale RT bij mediale of centraal gelegen processen; niet bij lateraal gelegen tumoren.

St. II (oksel +) Altijd parasternale RT.

Indien in het preparaat de bovenste okselklier positief blijkt te zijn, wordt operatie als irradicaal beschouwd. In deze gevallen moet altijd RT op het hele operatieterrein volgen (parasternaal, Mc Whirtergebied, borstwand).

In de volgende situaties kan meer uitgebreide radiotherapie worden overwogen (volgens richtlijnen per instituut):

a) tumor los in vet of

lymfklier - kapseldoorbraak —————> RT gehele operatieterrein

b) indien 4 klieren positief —————> RT gehele operatieterrein

c) bij chirurgische irradicaliteit

(sneevlakken positief) —————> altijd RT gehele operatieterrein.

B. Veldkeus en dosis

1) Parasternale RT: veld 6 cm breed,  $1\frac{1}{2}$  cm over de mediaanlijn, van 5e i.c.r. tot 2 cm boven incisura sterni.

Het veld mag eventueel worden uitgebreid naar het mediale deel van de supraclaviculaire groeve. Indien een parasternale scintigrafie of een echografie is verricht, mag zo nodig het veld aan de lokalisatiegegevens worden aangepast.

Dosis 1500 - 1550 ret

3500 rad/ 3 wk DT

4000 rad/ 3 wk megavolt

5000 rad/ 5-5 $\frac{1}{2}$  wk megavolt

vervolg appendix VI

- 2) Indien McWhirter en borstwand radiotherapie zijn geïndiceerd, moet een dosis equivalent worden gegeven van 1500-1550 ret (5000 rad/ 5 wk voor megavolt berekend).
  
- 3) Patiënten met niet palpabele, maar p.a. bevestigde positieve sub-claviculaire klieren die geen amputatie ondergaan hebben maar een volledige radiotherapie krijgen, moeten worden bestraald volgens de richtlijnen van het EORTC protocol, namelijk 4600 rad op de 90% isodose, overeenkomend met 5000 rad in het isocentrum in 5 weken op de mamma en de omliggende kliergebieden, gevolgd door een surdosage op de mammatumor zelf en de palpabele okselklieren van 1400 rad.

MOTIVATIE VOOR HET GEBRUIKTE STATISTISCHE MODEL

Doel van een fase III klinische studie is gegevens te leveren die van belang zijn voor het maken van een keuze tussen verschillende denkbare behandelingen. In toenemende mate wordt deze beslissing afhankelijk gesteld van de uitkomst van een significantietoets (de P-waarde) betreffende het verschil in behandelingsresultaten. Wanneer deze lager is dan een van te voren vastgestelde waarde (het significantieniveau: meestal 0.05), dan wordt dit vaak als doorslaggevend argument beschouwd om de arm met het beste behandelingsresultaat te kiezen.

Het aantal patiënten in de verschillende armen en het gekozen significantieniveau bepalen dan eenduidig bij welk verschil welke arm gekozen wordt (de kritieke grens), zonder dat daarbij in het algemeen rekening wordt gehouden met de grootte van eventuele verschillen in zwaarte en kosten van de verschillende behandelingen. In de benadering die in het tamoxifen protocol wordt voorgestaan wordt de kritieke grens juist in hoofdzaak bepaald door deze verschillen. Tevens wordt de mogelijkheid gegeven eventuele verwachtingen ten aanzien van de mogelijke verschillen in behandelingsresultaten een zekere invloed op de kritieke grens te geven: pessimisten zullen zich pas bij een groter verschil laten overtuigen dan optimisten. Deze invloed wordt kleiner naarmate er meer patiënten in de trial worden opgenomen.

In de traditionele benadering wordt het aantal patiënten in de trial (N) bepaald door:

- a. Het significantieniveau  $\alpha$ .
- b. Te eisen dat, indien er in werkelijkheid een bepaald verschil  $\delta$  tussen de beide armen is, de kans niet groter is dan  $\beta$  (gebruikelijke keuzen 0.05, 0.10 of 0.20) om de arm met het slechtste behandelingsresultaat te kiezen.

Het is daarbij niet duidelijk hoe de grootheden  $\alpha$ ,  $\beta$  en  $\delta$  gekozen moeten worden. Dit is des te vervelender omdat men door vaak niet eens zo grote variaties iedere N kan uitrekenen die men wil.

In onze benadering wordt het gewenste aantal patiënten in hoofdzaak bepaald door de volgende grootheden:



1. De aannemelijkheid van bepaalde verschillen:
  - Heeft men al een tamelijk sterke voorkeur voor een der armen en wordt deze mening vrij algemeen gedeeld, dan moet men niet te veel patiënten in de trial opnemen: wanneer een dergelijk "voordeel" sterk genoeg is, kan dit zelfs leiden tot 0 patiënten, dus geen trial.
  - Verwacht men dat de zwaarste arm ongeveer de winst in behandelingsresultaat zal opleveren die minimaal nodig is om die arm te mogen accepteren, maar niet zo heel veel meer of minder, dan moet men tamelijk veel patiënten in de trial opnemen om hier uitsluitsel over te verkrijgen.
  
2. De te verwachten "geldigheidsduur" van de trial. Verwacht men dat op tamelijk korte termijn nieuwe behandelingswijzen de in de trial te vergelijken therapieën obsoleet zullen maken, dan moet de trial korter duren dan wanneer zo'n verwachting niet gerechtvaardigd lijkt.
  
3. De te verwachten aantallen patiënten per jaar die in de trial zullen worden opgenomen: bij een tamelijk gering aantal zal weliswaar de duur van de trial langer moeten worden (uitgebreid kan echter worden dat dit vrijwel nooit langer hoeft te zijn dan  $1/3$  van de geldigheidsduur), maar er hoeft niet geëist te worden dat eenzelfde aantal patiënten in de trial moet worden opgenomen als wanneer de toevloed aan patiënten veel groter zou zijn. Het nadeel van een grotere kans op een foute beslissing moet afgewogen worden tegen het voordeel van een snellere beslissing. Wel kan in het algemeen gesteld worden dat de waarde van de trial groter wordt naarmate de snelheid van patiënten toevloed groter wordt door uitbreiding van het aantal deelnemende centra. Dit moet echter wel afgewogen worden tegen de tijd die nodig is om meer centra bij de trial te betrekken.
  
4. De kosten van de trial.

Indien de winstverwachting van de trial niet opweegt tegen de kosten ervan, zou de trial niet uitgevoerd moeten worden. De winstverwachting hangt voornamelijk af van de punten 1, 2 en 3. Naarmate er grotere onzekerheid is betreffende de relatieve waarde van de verschillende armen (punt 1), de geldigheidsduur groter is (punt 2) of de toestroom aan patiënten groter is (punt 3), is de winstverwachting groter.

Tevens kan men in deze winstverwachting nog de patiënten uit niet deelnemende centra verdisconteren: het aantal, de houding van de betreffende artsen t.o.v. de behandelingsarmen en de kans dat de uitkomst van de trial deze houding kan beïnvloeden.

De winstverwachting kan in grote lijnen als volgt berekend worden waarbij alles uitgedrukt wordt in 5-jaars overlevingsfracties (= percentage/100). Stel dat geëist wordt dat tamoxifen de werkelijke 5-jaars overlevingskans tenminste met een fractie  $c$  moet verbeteren om acceptabel te zijn, gezien bijwerkingen, complicaties, kosten etc. Stel verder dat de werkelijke 5-jaars overlevingskansen zonder en met tamoxifen gelijk zijn aan  $P_c$  en  $P_t$  en stel tenslotte dat zonder trial geen tamoxifen gekozen zou worden (d.w.z. we verwachten dat  $P_t$  minder dan  $c$  van  $P_c$  verschilt). De netto winst in 5-jaars overleving van tamoxifen is dan  $P_t - c - P_c$ .

Bij een bepaald aantal patiënten in de trial ( $N$ ) en een gegeven verdeling over de armen (hier gesteld op 50 : 50) kan verder de kans uitgerekend worden om in de trial een verschil te vinden dat groter is dan de kritieke waarde en dus tamoxifen te kiezen.

Deze kans noemen we  $P(N; P_c, P_t)$ .

Wanneer  $P_t - c$  nu kleiner is dan  $P_c$ , dan is het beter geen tamoxifen te geven, zoals zonder trial gebeurd zou zijn. In dat geval geeft de trial alleen een negatieve winstverwachting, nl.

- a. de helft van de patiënten in de trial wordt ten onrechte met tamoxifen behandeld: winstverwachting  $1/2 N(P_t - c - P_c)$  en
- b. er is een kans  $P(N; P_c, P_t)$  dat we na de trial ten onrechte tot het geven van tamoxifen besluiten.

---

Wanneer we nu het totaal aantal patiënten van de deelnemende centra in de geldigheidsperiode  $M$  noemen, dan zouden in dat geval na de trial  $M - N$  patiënten ten onrechte met tamoxifen behandeld worden.

Winstverwachting:  $(M - N) \times P(N; P_c, P_t) \times (P_t - c - P_c)$

De totale (negatieve) winstverwachting per patiënt wordt dan voor de deelnemende centra:

$$W(N; P_c, P_t) = \left\{ 1/2 N(P_t - c - P_c) + (M - N)P(N; P_c, P_t)(P_t - c - P_c) \right\} / M$$

Wanneer  $P_t - c$  groter is dan  $P_c$ , dan levert de trial wel een nettowinst op:  $N/2$  patiënten worden in de trial terecht met tamoxifen behandeld, wat zonder de trial niet gebeurd zou zijn en na de trial is er een kans  $P(N; P_c, P_t)$  om terecht tamoxifen te kiezen. De resul-

terende formule is dezelfde, alleen is het resultaat positief. Nu is  $W(N;P_c, P_t)$  nog altijd afhankelijk van de onbekende 5-jaars overlevingskansen  $P_c$  en  $P_t$ . Het beste gebruik van  $W(N;P_c, P_t)$  voor de keuze van  $N$  en voor het geven van een waarderingsgetal aan de voorgestelde trial kunnen we nu maken, wanneer we bereid en in staat zijn te zeggen hoe aannemelijk verschillende waarden van  $P_c$  en  $P_t$  zijn.

In dat geval kunnen we een gewogen gemiddelde van  $W(N;P_c, P_t)$  berekenen, waarbij we waarschijnlijke waarden van  $P_c$  en  $P_t$  sterker laten meewegen dan onwaarschijnlijke waarden. Dit gewogen gemiddelde  $W(N)$  is weergegeven in de tabel op pagina 24, onder de kolom winstverwachting waarbij tevens rekening is gehouden met de invloed van de trial op de patiënten in de niet deelnemende centra.

$W(N)$  kunnen we interpreteren als de nettowinst (d.i. na aftrekking van  $c$  bij tamoxifen) in 5-jaars overleving die we verwachten door onze uiteindelijke beslissing te baseren op de uitkomsten van de trial en niet uitsluitend op onze huidige mening. We kunnen nu een  $N$  berekenen zodanig dat  $W(N)$  zo groot mogelijk wordt.

Deze berekening gaat langs de volgende lijnen:

Naarmate we de studie langer laten lopen, worden er meer patiënten opgenomen, waardoor de kans op een juiste beslissing ( $P(N;P_c, P_t)$  als  $P_t - c - P_c > 0$  en  $(1 - P(N;P_c, P_t))$  als  $P_t - c - P_c < 0$ ) toeneemt.

Aan de andere kant zullen door de langere duur minder patiënten van de beslissing (indien juist) profiteren ( $M - N$ ).

Aanvankelijk zal het eerste aspect domineren, doordat de waarde van de toegevoegde informatie groter is naarmate er minder informatie reeds aanwezig was, omdat het effect van het tweede aspect constant in de tijd blijft, zal dit na verloop van tijd de winst van toegevoegde informatie gaan overheersen.

Deze optimale waarde van  $N$  volgt uit de tabel op pagina 24 door vermenigvuldiging van de getallen in de kolommen 2 en 6. Tenslotte kunnen we vaak  $W(N)$  ook nog iets verhogen door niet vast te houden aan de traditionele 50/50 verdeling over de armen. Dat doet zich met name voor wanneer men al een zekere voorkeur heeft voor een van beide armen. Het zou dan aanbeveling kunnen verdienen de meeste patiënten aan die arm te laten deelnemen.

Enkele nadere opmerkingen die nog van belang kunnen zijn.

Er is van uitgegaan dat artsen "rationeel" zullen beslissen. In con-

vervolg appendix VII

creto houdt dit het volgende in (voor de eenvoud is uitgegaan van een gelijke verdeling over de armen):

Artsen die oorspronkelijk uitgingen van model A, zullen tamoxifen kiezen wanneer in de trial  $f_T$  (waargenomen 5-jaars ziektevrije percentage met tamoxifen) tenminste 10% groter is dan  $f_C$  (het waargenomen 5-jaars ziektevrije percentage zonder tamoxifen).

Artsen uitgaande van model B kiezen tamoxifen wanneer  $f_T - f_C$  groter is dan  $10\% - 5\% \times 50/N$ , waarin N het aantal patiënten in iedere arm is en het getal 50 volgt uit de onzekerheidsmarge, weergegeven onder model B.

Artsen uitgaande van model C kiezen tamoxifen wanneer  $f_T - f_C$  groter is dan  $10\% + 10\% \times 50/N$ .

APPENDIX VIII

T.N.M.-SYSTEEM, STADIUMINDELING

Vaststelling op grond van klinisch röntgenologisch en scintigrafisch onderzoek.

T<sub>IS</sub> pre-invasief carcinoom=carcinoma in situ: niet infiltrerend lobulair carcinoom of Paget zonder aantoonbare tumor (N.B. Paget met tumor wordt gerubriceerd afhankelijk van de tumor).

T<sub>0</sub> geen aantoonbare primaire tumor

T<sub>1</sub> tumor kleiner dan 2 cm in grootste afmeting

T<sub>1a</sub> zonder fixatie aan pectoralis fascie en/of spier

T<sub>1b</sub> met fixatie aan pectoralis fascie en/of spier

T<sub>2</sub> tumor tussen 2 en 5 cm in grootste afmeting

T<sub>2a</sub> zonder fixatie aan pectoralis fascie en/of spier

T<sub>2b</sub> met fixatie aan pectoralis fascie en/of spier

T<sub>3</sub> tumor groter dan 5 cm in grootste afmeting

T<sub>3a</sub> zonder fixatie aan pectoralis fascie en/of spier

T<sub>3b</sub> met fixatie aan pectoralis fascie en/of spier

N.B. Huidintrekkingen, tepelintrekkingen of andere huidafwijkingen, die niet genoemd worden in T<sub>4b</sub> beïnvloeden de indeling niet.

---

T<sub>4</sub> tumor, ongeacht afmeting, met directe uitbreiding in thoraxwand (ribben, intercostale spieren, serratus musculatuur) of huid

T<sub>4a</sub> met fixatie aan de borstwand

T<sub>4b</sub> met oedeem, infiltratie en ulceratie van de huid (incl. peau d'orange) of satelliethaardjes beperkt tot de borst.

N.B. Voor de T.N.M.-indeling gelden als regionale klieren van de mamma: de oksel, infra- en supraclaviculaire klieren. Parasternale biopsie beïnvloedt de T.N.M.-indeling niet.

vervolg appendix VIII

N.1.2. Histologische gegevens over de klieren kunnen door toevoeging van - en + worden gegeven.

N<sub>0</sub> geen palpabele homolaterale klieren

N<sub>1</sub> homolaterale mobiele okselklieren

N<sub>1a</sub> klieren worden geacht geen tumor te bevatten

N<sub>1b</sub> klieren worden geacht tumor te bevatten

N<sub>2</sub> homolaterale okselklieren aan elkaar of aan andere structuren gefixeerd

N<sub>3</sub> homolaterale supraclaviculaire of infraclaviculaire klieren of oedeem van de arm

M<sub>0</sub> geen aantoonbare metastasen op afstand

M<sub>1</sub> metastasen op afstand, inclusief uitbreiding van de huid buiten de mamma.

### Stadiumindeling

Stadium I	T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1a</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium II	T <sub>1a</sub> , T <sub>1b</sub>	N <sub>1b</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1a</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIa	T <sub>2a</sub> , T <sub>2b</sub>	N <sub>1b</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3a</sub> , T <sub>3b</sub>	N <sub>0</sub> , N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IIIb	T <sub>1a,b</sub> , T <sub>2a,b</sub> , T <sub>3a,b</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1a,b</sub> , T <sub>2a,b</sub> , T <sub>3a,b</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV	T <sub>4a,b,c</sub>	elke N	M <sub>0</sub>
	elke T	elke N	M <sub>1</sub>

APPENDIX IX

KARNOFSKI INDEX

- 100% : normaal; geen enkele klacht  
90% : geringe verschijnselen of klachten  
80% : normale activiteit met enige inspanning  
70% : niet in staat tot normale activiteit, maar de patiënt  
kan voor zichzelf zorgen  
60% : heeft af en toe hulp nodig bij zorg voor zichzelf  
50% : heeft aanzienlijke hulp en medische zorg nodig  
40% : is niet in staat om voor zichzelf te zorgen  
30% : hospitalisatie is nodig  
20% : zeer ziek; actieve therapie noodzakelijk  
10% : moribund.

APPENDIX X

IKA WERKGROEP MAMMACARCINOOM/PRIMAIRE BEHANDELING: AANMELDINGSFORMULIER

PROTOCOL : Adjuvant Tamoxifen Trial Behandelend chirurg:.....

Naam patiënte:..... Geboortedatum :..... Reg.nr:.....

Ziekenhuis :..... IKA-volnummer

Instructie : Invullen binnen 4 weken na registratie

Anamnestiche gegevens

- |   |  |   |                            |
|---|--|---|----------------------------|
| <input type="text"/> <input type="text"/> | menarche                               | } | leeftijd (jaren)           |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | menopauze                              |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | bij eerste kind                        |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | bij laatste kind                       |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | aantal volledige zwangerschappen       |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | aantal malen spontane abortus          |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | bij hoeveel kinderen borstvoeding      |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | gedurende hoeveel maanden borstvoeding |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | (langste periode)                      |   |                            |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | leeftijd hysterectomie                 | } | (vul in 99 indien n.v.t.). |
| <input type="text"/> <input type="text"/> | leeftijd bilat. oöphorectomie          |   |                            |

De volgende gegevens gaarne invullen met ja=1, neen=2. Indien ja, s.v.p. specificeren.

- expositie aan ioniserende straling, .....
- vroeger behandeld voor benigne lesies van de mamma: .....
- chronisch medicijn gebruik, .....
- langdurig hormoon gebruik (pil?),.....
- ROOKT Ja=1, Neen=2, Gestakt=3

Familie anamnese (s.v.p. vul in ja=1, neen=2).

- mammacarcinoom gevonden bij moeder,.....
- bij zuster(s) van moeder,.....
- bij zuster(s) van patiënte, .....
- bij dochter(s) van patiënte, .....

Patiëntgegevens

- lengte (cm)
- gewicht (kg)
- algemene konditie (karnofski index)



Vervolg APPENDIX X

IKA-volgnummer

Lateralisatie L Mamma = 1  
R Mamma = 2

Tumorgegevens (klinisch)

T stadium ( $T_1=1, T_2=2, T_3=3, T_4=4$ )  
 N stadium ( $N_0=1, N_{1a}=2, N_{1b}=3, N_2=4$ )  
 M stadium ( $M_0=1, M_1=2$ )

Lokalisatie  
 1=boven binnen 6=1+2  
 2=boven buiten 7=1+4  
 3=onder buiten 8=2+3  
 4=onder binnen 9=3+4  
 5=centraal

Datum primaire behandeling (dag van chirurgie/begin radiotherapie (dag, maand, jaar).

chirurgie: (Halstedt=1, Patey=2, mammasparend=3) n.v.t.=9  
 Subclaviculaire biopsie (niet verricht=1, wel verricht, negatief=2, wel verricht, positief=3, niet verricht doch de bovenste klier in preparaat is positief=4)  
 Radiotherapie (parasternaal=1, mamma=2, borstwand=3, axilla + sub/supraclav=4, 1+2=5, 1+2+4=6, 1+3+4=7, n.v.t.=8)

Pathologisch Anatomisch Onderzoek

aantal onderzochte okselklieren  
 aantal positieve klieren

Receptor onderzoek (pos=1, neg=2, niet te beoordelen=3, niet verricht=4)

Oestrogeen receptor  
 Progesteron receptor

Laboratorium onderzoek

Datum

(normaal=1, afwijkend=2, indien 2, specificieer, N.v.t.=3)

<input type="checkbox"/>	BSE .....	<input type="checkbox"/>	Alk.fosf .....	<input type="checkbox"/>	Glucose .....
<input type="checkbox"/>	Hb .....	<input type="checkbox"/>	GT .....	<input type="checkbox"/>	Calcium .....
<input type="checkbox"/>	Leucocyten .....	<input type="checkbox"/>	SGOT .....	<input type="checkbox"/>	Fosfaat .....
<input type="checkbox"/>	Thrombocyten.....	<input type="checkbox"/>	SGPT .....	<input type="checkbox"/>	Totaal eiwit .....
<input type="checkbox"/>	Creatinine .....	<input type="checkbox"/>	LDH .....	<input type="checkbox"/>	Albumine .....
		<input type="checkbox"/>	Bilirubine.....	<input type="checkbox"/>	CEA en Datum .....

Kopie OK-verslag (niet verricht=1, wel verricht=2)  
 Kopie PA verslag  
 Kopie Receptor bepaling

Röntgenologische onderzoek (normaal=1, afwijkend=2, niet verricht=3, indien 2, specificieer)

X-thorax, .....  
 Mammografie links, .....  
 Mammografie rechts, .....  
 Handfoto's (bdz), .....

Scintigrafisch onderzoek (normaal=1, afwijkend=2, niet verricht=3, indien 2, specificieer).

Botscan, .....

DATUM RANDOMISATIE (dag, maand, jaar)

DATUM START TAMOXIFEN BEHANDELING (indien n.v.t. vul in 99 99 99)

THERAPIE (geen=1, tamoxifen=2)

Datum: .....

Handtekening: .....

APPENDIX XI

IKA WERKGROEP MAMMACARCINOOM/PRIMAIRE BEHANDELING: FOLLOW-UP FORMULIER

PROTOCOL : Adjuvant tamoxifen trial Behandelend chirurg: .....
Naam patiënte: ..... Geboortedatum : ..... Reg.nr:.....
Ziekenhuis : ..... IKA-volnummer [ ] [ ] [ ] [ ]
Instructie : s.v.p. elke 3 maanden invullen gedurende de eerste vijf jaar,
daarna elke 6 maanden tot recidief.

[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] datum van follow-up onderzoek
[ ] [ ] [ ] lengte (cm)
[ ] [ ] [ ] gewicht (kg)
[ ] fracturen ontstaan in de afgelopen 3(6) maanden. Ja=1, neen=2
indien ja, specificieer .....

[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] datum van loco-regionaal recidief (indien n.v.t. vul in 999999)
[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] datum van metastasen op afstand (indien n.v.t. vul in 999999)
N.B.: indien van toepassing, dan samenvattingsformulier invullen.

laboratorium onderzoek (normaal=1, afwijkend=2, n.v.t.=3, indien 2 specificieer)

- [ ] BSE ..... [ ] Alk.fosf ..... [ ] Glucose .....
[ ] Hb ..... [ ] ALT ..... [ ] Calcium .....
[ ] Leucocyten ..... [ ] SGOT ..... [ ] Fosfaat .....
[ ] Thrombocyten ..... [ ] SGPT ..... [ ] Totaal eiwit .....
[ ] Creatinine ..... [ ] LDH ..... [ ] Albumine .....
[ ] Bilirubine..... [ ] CEA .....

Röntgenologisch onderzoek (normaal=1, afwijkend=2, n.v.t.=3, indien 2 specificieer)

- [ ] X-thorax .....
[ ] Mammografie .....
[ ] Handfoto's .....

Nucleair geneeskundig onderzoek (normaal=1, afwijkend=2, n.v.t.=3, indien 2 specificieer)

- [ ] Botscan .....

Bijwerkingen van de therapie (N.B. klachten ook vermelden bij patiënten die geen tamoxifen gebruiken) ja=1, neen=2

- [ ] misselijkheid en/of braken [ ] fluor vaginalis
[ ] ijl gevoel in het hoofd [ ] vaginaal bloedverlies
[ ] opstijgingen [ ] pruritis vulvae
[ ] vocht retentie [ ] anders, omschrijf.....

[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] DATUM RANDOMISATIE II (dag, maand, jaar) Indien n.v.t. vul in 999999

[ ] THERAPIE (tamoxifen stoppen=1, tamoxifen voortzetten=2, n.v.t.=3)

[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] DATUM STOP NOLVADEX (dag, maand, jaar) N.v.t. vul in 99 99 99

Opmerkingen:.....
Datum ..... Handtekening .....

APPENDIX XIII

IKA WERKGROEP MAMMACARCINOM/PRIMAIRE BEHANDELING: SAMENVATTINGSFORMULIER

PROTOCOL : Adjuvant tamoxifen trial Behandelend chirurg: .....

Naam patiënte : ..... Geboortedatum:..... Reg.nr.....

Ziekenhuis : ..... IKA-volgnummer

Instructie : s.v.p. invullen bij optreden van een recidief of wanneer om een andere reden de trial beëindigd wordt.

datum beëindiging studie  datum stop Tamoxifen behandeling

redenen, waarom patiënte uit de trial viel (indien 4, omschrijf: zie onder)

- 1= overlijden zonder tumor; doodsoorzaak: .....
- 2= overlijden met aangetoond tumor recidief
- 3= loco-regionaal recidief
- 4= metastasen op afstand
- 5= 3+4
- 6= toxiciteit van de behandeling
- 7= uit de follow-up verdwenen

9= anders, omschrijf .....

Lokalisatie van de eventuele metastasen op afstand

(s.v.p. zet kruisje in betreffende hokje(s))

- |                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> long        | <input type="checkbox"/> beenmerg |
| <input type="checkbox"/> bot         | <input type="checkbox"/> pleura   |
| <input type="checkbox"/> lever       | <input type="checkbox"/> huid     |
| <input type="checkbox"/> hersenen    | <input type="checkbox"/> oog      |
| <input type="checkbox"/> lymfklieren | <input type="checkbox"/> anders   |

Is het recidief histologisch bevestigd? (Ja=1, neen=2)

patiënte was gerandomiseerd voor: 1=geen tamoxifen, 2=1 jaar tamoxifen  
3=3 jaar tamoxifen

NIET INVULLEN S.V.P.

- patiënte voldeed aan de toelatingscriteria (ja=1, neen=2)
- follow-up onderzoek vond plaats volgens trialvoorschrift (ja=1, neen=2)

Opmerkingen: .....

.....

Datum:.....Handtekening .....

APPENDIX XIV

IKA WERKGROEP MAMMACARCINOOM/PRIMAIRE BEHANDELING: VOORTGANGSFOMULIER

PROTOCOL : Adjuvant tamoxifen trial Behandelend chirurg: .....

Naam patiënte : ..... Geboortedatum:..... Reg.nr. ....

Ziekenhuis : ..... IKA-volnummer

Instructie : s.v.p. jaarlijks invullen na het optreden van een recidief of wanneer patiënte om een andere reden uit de trial valt. Het voortgangsformulier dient direkt ingevuld te worden in geval van overlijden.

datum onderzoek

Beoordeling sinds samenvattingsformulier/vorig voortgangsrapport:

- werd er een nieuwe receptor bepaling verricht? (ja=1, neen=2), indien ja, was
- oestrogeen receptor positief (=1) of negatief (=2)
- progesteron receptor positief (=1) of negatief (=2)
- is het ziekteproces in ernst veranderd? (verbeterd=1, stationair=2, verslechterd=3)
- werd er therapie gegeven sinds het vorige rapport (ja=1, neen=2)
- van welk soort therapie werd gebruik gemaakt? 1= radiotherapie  
2= chirurgie  
3= endocriene therapie  
4= chemotherapie  
5= een combinatie van twee of meer

Indien therapie werd gegeven, s.v.p. specificeren: .....

.....

.....

In geval de patiënte is overleden

datum van overlijden

- obductie: (verricht=1, niet verricht=2)
- doodsoorzaak: 1= t.g.v. het mammacarcinoom  
2= door een secundaire tumor  
3= intercurrent

Opmerkingen: .....

.....

.....

Datum: ..... Handtekening: .....

APPENDIX XV

IKA WERKGROEP MAMMACARCINOOM/PRIMAIRE BEHANDELING: P.A. REVIEW FORMULIER

PROTOCOL : Adjuvant tamoxifen trial Behandelend chirurg:.....  
 Naam patiënte : ..... Geboortedatum: ..... Reg.nr.....  
 Ziekenhuis : ..... IKA-volgnummer:      
 P.A. lab. : .....  
P.A. nummer : .....  
 Reviewer(s) : .....  
 Instructie : s.v.p. opsturen na review van de preparaten.

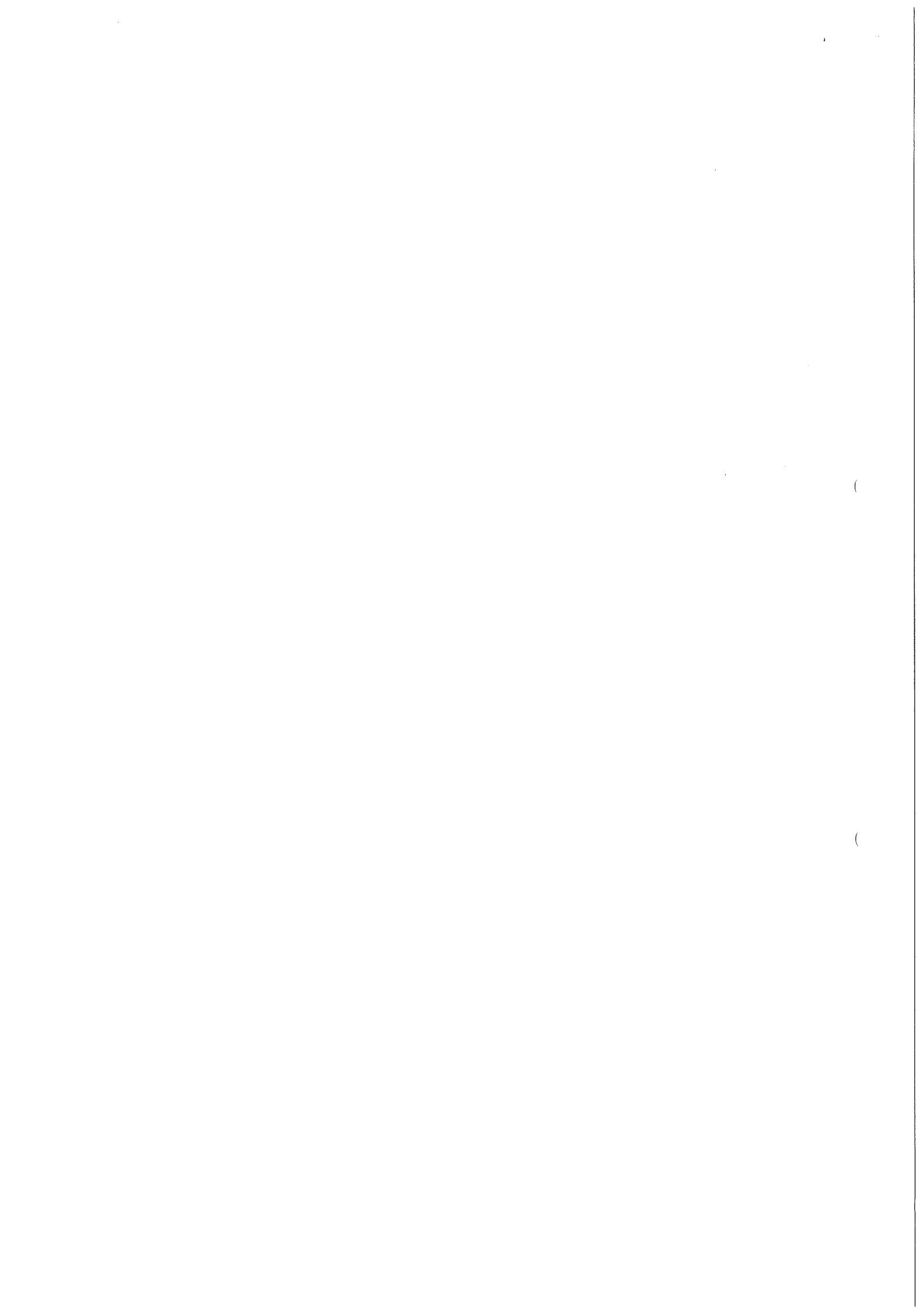
Histologische typering

I	Ductaal	comedo	1	VII Differentiatiegraad:	goed	1
		cribrif.	2		matig	2
		papill.	4		slecht	3
		n.n.o.	8		ongediff.	4
II	Lobulair	typisch	1		niet te grad.	5
		atypisch	2	VIII Regionale lymfkl.:	okseltop	1
III	Tubulair	typisch	1		midden	2
		tubulodct	2		basis	4
IV	Colloid	circumsc.	1		kapseldoorbr.	8
		invasief	2	XI Aantal pos.klieren/totaal	.....	
V	Medullair		1	XII Gemid.kernopp. + SD:		
	Medullair+lymfo's		2	XIII Mitoseactiviteit	gering	1
VI	Paget's disease		1		matig	2
VII	Anderen		2		veel	3
VIII	Niet te classif.		3			

Afweerreactie

XIV	Fibrose	gering	1	XV Lymfocyteninfiltr.:	gering	1
		matig	2		matig	2
		sterk	3		sterk	3
		onbekend	4		onbekend	4

Opmerkingen: .....  
 .....  
 .....  
 .....  
 Datum: ..... Handtekening: .....



APPENDIX VI

RADIOTHERAPIE BIJ STADIUM I-III MAMMACARCINOOM

A. Indicatie

St. I (oksel -) Altijd parasternale RT bij mediale of centraal gelegen processen; niet bij lateraal gelegen tumoren.

St. II (oksel +) Altijd parasternale RT.

Indien in het preparaat de bovenste okselklier positief blijkt te zijn, wordt operatie als irradicaal beschouwd. In deze gevallen moet altijd RT op het hele operatieterrein volgen (parasternaal, Mc Whirtergebied, borstwand).

In de volgende situaties kan meer uitgebreide radiotherapie worden overwogen (volgens richtlijnen per instituut):

a) tumor los in vet of

lymfklier - kapseldoorbraak —————> RT gehele operatieterrein

b) indien 4 klieren positief —————> RT gehele operatieterrein

c) bij chirurgische irradicaliteit

(sneevlakken positief) —————> altijd RT gehele operatieterrein.

B. Veldkeus en dosis

1) Parasternale RT: veld 6 cm breed, 1½ cm over de mediaanlijn, van 5e i.c.r. tot 2 cm boven incisura sterni.

Het veld mag eventueel worden uitgebreid naar het mediale deel van de supraclaviculaire groeve. Indien een parasternale scintigrafie of een echografie is verricht, mag zo nodig het veld aan de lokalisatiegegevens worden aangepast.

Dosis 1500 - 1550 ret

3500 rad/ 3 wk DT

4000 rad/ 3 wk megavolt

5000 rad/ 5-5½ wk megavolt

vervolg appendix VI

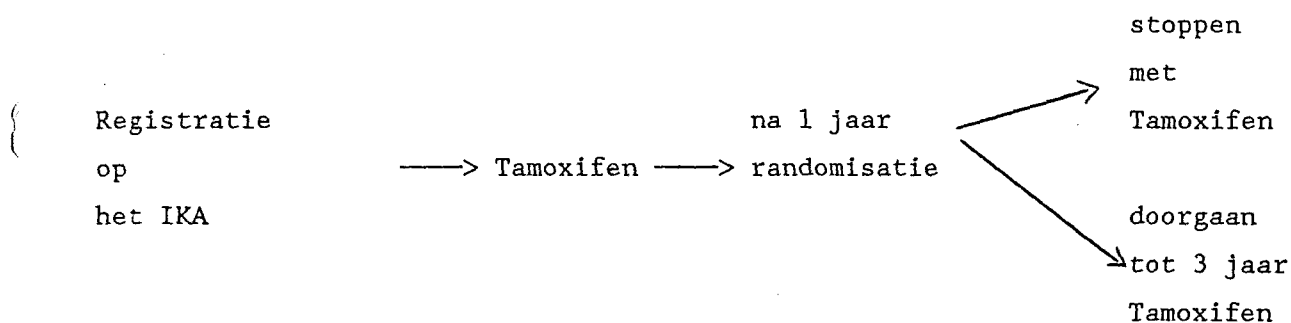
- 2) Indien McWhirter en borstwand radiotherapie zijn geïndiceerd, moet een dosis equivalent worden gegeven van 1500-1550 ret (5000 rad/ 5 wk voor megavolt berekend).
  
- 3) Patiënten met niet palpabele, maar p.a. bevestigde positieve sub-claviculaire klieren die geen amputatie ondergaan hebben maar een volledige radiotherapie krijgen, moeten worden bestraald volgens de richtlijnen van het EORTC protocol, namelijk 4600 rad op de 90% isodose, overeenkomend met 5000 rad in het isocentrum in 5 weken op de mamma en de omliggende kliergebieden, gevolgd door een surdosage op de mammatumor zelf en de palpabele okselklieren van 1400 rad.



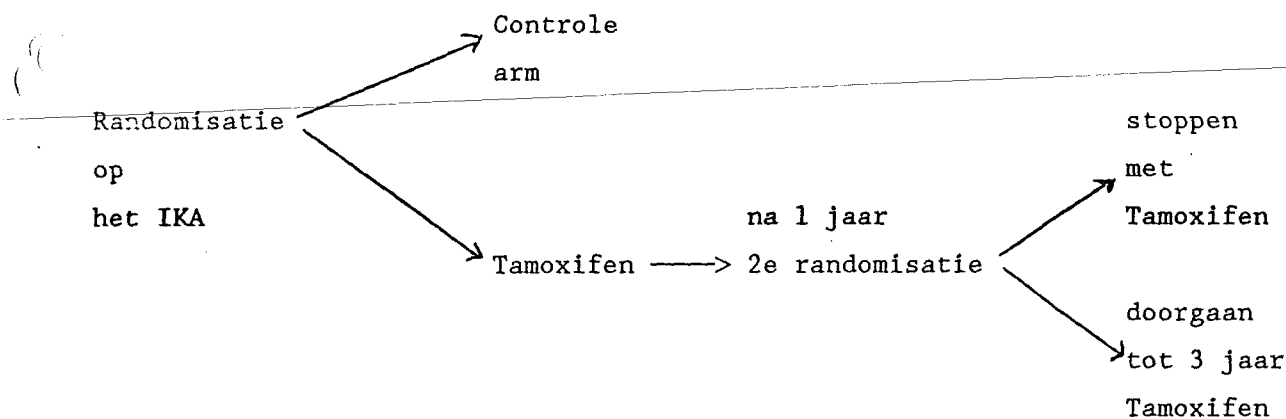
Schematische weergave IKA Tamoxifen studie per 1 april 1988

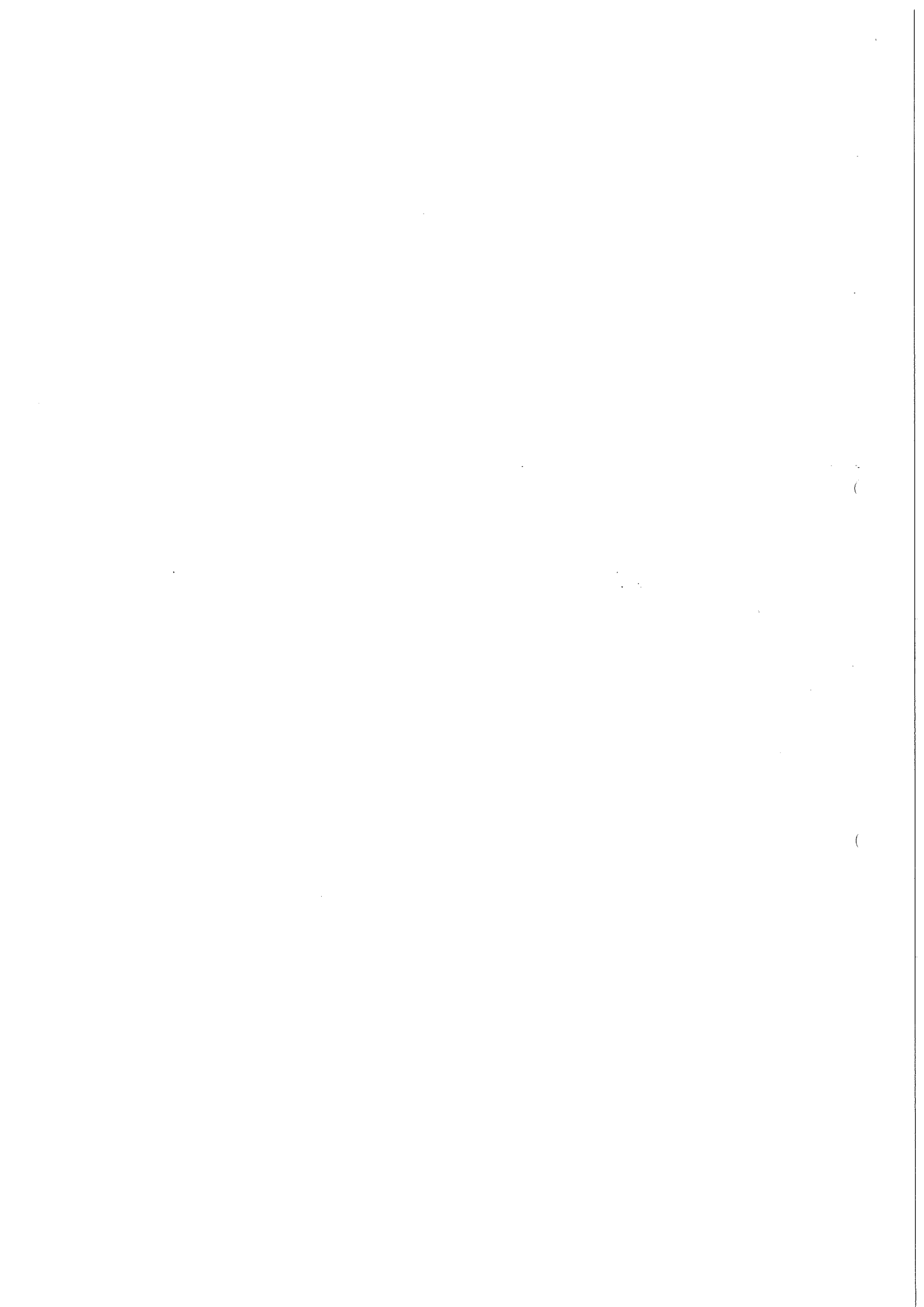
Voor alle patiënten geldt dat de aanmelding dient plaats te vinden binnen 4 weken na aanvang van de primaire therapie.

Voor patiënten met positieve klieren geldt vanaf nu:



Voor patiënten met negatieve klieren geldt nog steeds:





Randomisatieformulier I K A Tamoxifentrial

Instructie: Bij 1<sup>e</sup> randomisatie deel A + B invullen  
Bij 2<sup>e</sup> randomisatie alleen deel B invullen.

A

	Ja	Neen
1a. Zijn er metastasen op afstand?	-	<input checked="" type="radio"/>
b. Heeft patiënte palpabele <u>subclaviculaire</u> klieren?	-	<input checked="" type="radio"/>
c. Heeft patiënte mastitis carcinomatosa?	-	<input checked="" type="radio"/>
2a. Datum operatie of start radicale radiotherapie . . . - . . . . .		
b. Is deze datum minder dan 4 weken geleden?	<input checked="" type="radio"/>	-
c. Kan patiënte binnen 4 weken na deze datum starten met Tamoxifen?	<input checked="" type="radio"/>	-
3. Is patiënte jonger dan 75 jaar?	<input checked="" type="radio"/>	-
4. Indien hysterectomie of ovariëctomie in voorgeschiedenis: is patiënte ouder dan 55 jaar?	<input checked="" type="radio"/>	-
5. Leuco's ( $\geq 4$ ) , thrombo's ( $\geq 100$ ) , creat. en leverfuncties normaal?	<input checked="" type="radio"/>	-
6. Is de botscan (=verplicht) normaal?	<input checked="" type="radio"/>	-
7. Heeft patiënte ingestemd met deelname?	<input checked="" type="radio"/>	-
8. Zijn er andere maligniteiten in de voorgeschiedenis?	-	<input checked="" type="radio"/>
9. Is de performance status $\geq 60$	<input checked="" type="radio"/>	-
10. Andere hormonale therapie of immuno-suppressiva?	-	<input checked="" type="radio"/>

Randomisatie alleen als alle bovenstaande kruisjes zijn omcirkeld.

B

1. NAAM PATIËNT:
2. ZIEKENHUISCODE:
3. REGISTRATIENUMMER:
4. REGISTRATIEDATUM:
5. GEBORTEDATUM:
6. OKSELSTATUS:                   positief / negatief
7. 1<sup>e</sup> RANDOMISATIE:               met / zonder Tamoxifen
8. 2<sup>e</sup> RANDOMISATIE:               met / zonder Tamoxifen
9. BEHANDELEND ARTS:

S.v.p. randomisatiebriefje op achterkant nieten.

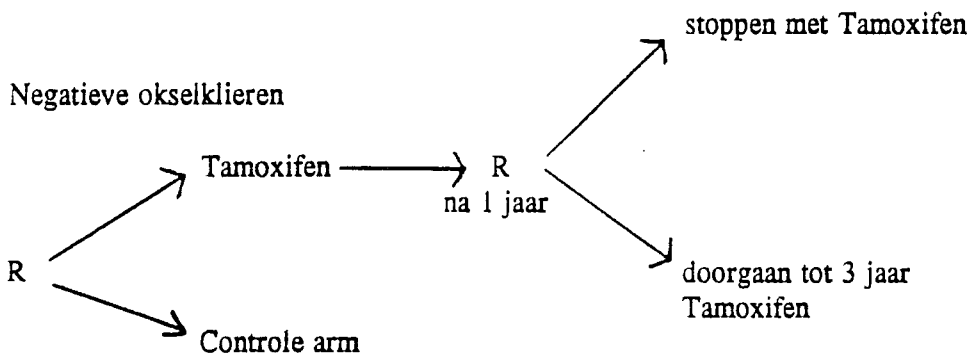
Naam invullen: ..... TAM09a.MB



### Doel van de studie

Een gerandomiseerde trial waarin het effect met Tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met een radicale loco-regionale primaire behandeling wordt onderzocht.

### Trialopzet



### Voorwaarden:

- Laatste menstruatie  $\geq 2$  jaar geleden
- Patiënten die een hysterectomie hebben ondergaan en huidige leeftijd  $\geq 55$  jaar
- Patiënten die bilaterale ovariectomie hebben ondergaan en huidige leeftijd  $\geq 55$  jaar
- Leeftijd  $\leq 75$  jaar
- Primaire radicale loco-regionale behandeling, bij chirurgische behandeling dient een oksel-exploratie gedaan te zijn.
- Geen meta's op afstand
- Geen lymfklier metastasen
- Geïndiceerde nabestraling heeft plaatsgevonden
- Primaire behandeling  $\leq 4$  weken geleden, opdat tamoxifen  $\leq 4$  weken na primaire behandeling gestart kan worden.
- Als chirurgische radicaliteit betwijfeld wordt dient bestraald te worden op het gehele operatie-terrein
- Inoperabele tumor door:
  - fixatie tumor aan de thoraxwand
  - indien de huid bij het proces betrokken is wordt geaccepteerd mits radicale radiotherapie is uitgevoerd
- Infraclavculaire biopsie of radicale mastectomie ter bepaling van de okselklierstatus worden beiden geaccepteerd
- Goede beenmerg-, nier- en leverfunctie
- Botscan moet normaal zijn bij T<sub>3</sub> en T<sub>4a</sub> tumoren
- Patiënte heeft toestemming gegeven

### Uitsluiting:

- Maligne mammatumor, anders dan carcinoom
- Positieve okselklieren
- Oedeem in de arm
- Maligniteit aan beide zijden
- Patiënte eerder voor huidig of eerder mammacarcinoom behandeld
- Klinisch suspecte lymfeklieren in de contralaterale oksel (tenzij middels biopsie of cytologie niet bevestigd)
- Andere (behandelde) maligniteit (toegestaan: adequaat behandeld plaveiselcelcarcinoom of basaalcelcarcinoom van de huid of in situ cervixcarcinoom) en/of ernstige algemene chronische ziekte
- Hormoongebruik (Pil!) en/of immuno suppressiva gebruik
- Karnofsky status  $< 60$
- T<sub>1b</sub>, mastitis carcinomatosa
- Te verwachten inadequate follow up

Start na randomisatie, > 1 week na primaire therapie en ≤ 4 weken na primaire therapie

Duur: a tot progressie b resp. 1 of 3 jaar; 3 dd 10 mg Tamoxifen

Controlegroep: geen medicatie

Toxiciteit:

- Maag-darm klachten: als deze oncontroleerbaar worden, dosis staken. Hierna weer opbouwen met 10 mg/gift/week tot normale dosis

Bijwerkingen:

- Zeer mild middel, bekende bijwerkingen alleen in geringe mate maag-darm stoornissen, opstijgingen, hypercalciëmie, bloedingen, pruritis vulvae, vochtretentie, hoofdpijn, depressie en huidafwijkingen, in een enkel geval fluor vaginalis en vaginaal bloedverlies
- Thrombo-embolische complicaties

Onderzoek en follow-up:

Studieparameters.

	Voor randomisatie	Follow-up
Anamnese en onderzoek	x	x
Hb, Ht, leuco's thrombo's	x	x <sup>(3)</sup>
Chemie:		
Alk. fosfatase	x	x <sup>(3)</sup>
creatinine	x	x <sup>(3)</sup>
X thorax	x	
Mammografie	x	x <sup>(3)</sup>
X handen	x <sup>(1)</sup>	x <sup>(1)</sup>
Botscan	x <sup>(2)</sup>	

Alle andere onderzoeken zijn optioneel en dienen op indicatie gedaan te worden.

1. Optioneel. Indien gemaakt voor randomisatie dient de foto na 3 jaar herhaald te worden.
2. Bij een T<sub>3</sub>-T<sub>1</sub> N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> mammacarcinoom verplicht.
3. Bij iedere follow-up bezoek, minimaal één maal per jaar.
4. Eén maal per jaar.

Studiecoördinator:

Dr J.B. Vermorken, AZVU, tel 020- 5489111

Aanmelden:

IKA trialbureau:

020 - 617 29 03 of

020 - 617 29 02

## INFORMATIE OVER IKA TAMOXIFEN TRIAL

Geachte mevrouw,

U bent recent voor borstkanker behandeld. Bij microscopisch onderzoek van de lymfklieren uit de oksel zijn geen uitzaaiingen gevonden. Dit betekent dat uw vooruitzichten vrij gunstig zijn, anders gezegd dat uw genezingskans vrij groot is. Toch komt het soms voor dat bij vrouwen zonder lymfklieruitzaaiingen er na enige jaren toch uitzaaiingen elders in het lichaam te voorschijn komen. Dit gebeurt echter maar bij een kleine groep patiënten.

Momenteel wordt in een onderzoek van het Amsterdamse kanker centrum onderzocht of het mogelijk is om met het middel Tamoxifen de kans op het te voorschijn komen van uitzaaiingen te verminderen. In deze informatiefolder willen wij de opzet van dit onderzoek aan u uitleggen.

### Wat is Tamoxifen?

Tamoxifen is een middel dat de werking van het vrouwelijk hormoon oestrogeen op borstkankercellen tegengaat. Van het oestrogeen is bekend dat dit een groeibevorderende werking heeft op borstkankercellen. Tamoxifen werkt deze groeibevorderende eigenschappen juist tegen. We weten dat dit middel goed werkt bij vrouwen die al uitzaaiingen hebben. Ook weten we dat dit middel in staat is de genezingskans te vergroten bij vrouwen bij wie okselklieruitzaaiingen microscopisch zijn aangetoond (wat bij u niet het geval is).

Tamoxifen kent weinig bijwerkingen: het overgrote deel van de vrouwen ondervindt nauwelijks of geen hinder van dit middel. Bijwerkingen die voorkomen zijn opvliegingen, vage bovenbuiksbezwaren en een lichte toename in gewicht. Over het algemeen wordt Tamoxifen heel goed verdragen.

### Waarom dit onderzoek?

Zoals al gezegd, komt bij een klein deel van de vrouwen met zogenaamde schone lymfklieren later elders in het lichaam uitzaaiingen tevoorschijn. Deze uitzaaiingen moeten al ontstaan zijn voordat het borstkankergezwel is behandeld, want borstkankeruitzaaiingen komen niet uit het niets te voorschijn. Dus bij een klein deel van de vrouwen met schone lymfklieren moeten toch niet ontdekbare metastasen elders in het lichaam aanwezig zijn op het moment dat zij behandeld zijn voor het borstkankergezwel. Deze microscopisch kleine uitzaaiingen zijn niet te ontdekken. Wij weten niet of deze bij u aanwezig zijn, in feite is de kans het grootst dat ze bij u er helemaal niet zijn. Toch willen we proberen om bij die vrouwen die die microscopische uitzaaiingen wel hebben deze te behandelen. Dat zou dan kunnen met het tamoxifen. Omdat we niet weten wie die microscopische uitzaaiingen hebben, moeten alle vrouwen behandeld worden. Of dit dan leidt tot een verbeterde overleving van al deze vrouwen is niet bekend. Daarom wordt een zogenaamd vergelijkend onderzoek gedaan naar het effect van de aanvullende (of adjuvante) behandeling van Tamoxifen bij vrouwen met schone lymfklieren. Ook is niet bekend hoe lang eventueel het Tamoxifen moet worden gegeven. Daarom worden in het onderzoek 3 groepen vrouwen behandeld: één groep die geen Tamoxifen krijgt, één groep die 1 jaar Tamoxifen krijgt en één groep die dit middel 3 jaar krijgt. Om de groepen vooral zo goed mogelijk te kunnen vergelijken kan niemand voor een bepaalde behandeling kiezen. De toewijzing van één van de drie behandelingsmogelijkheden vindt plaats door loting met behulp van een computer. Alleen dan vindt de verdeling van de behandelingsmogelijkheden zo eerlijk mogelijk plaats.

Wij willen aan u vragen of u wil meedoen aan dit vergelijkende onderzoek. Als u toestemt in dit onderzoek zal voor de start van de medicatie nog extra bloedonderzoek worden verricht. Tevens wordt een foto van de handen gemaakt om te onderzoeken of tamoxifengebruik invloed heeft op de botontkalking. Daarna zal de computer bepalen welke behandeling u krijgt.

Vanzelfsprekend bent u volkomen vrij om aan dit onderzoek deel te nemen; ook kunt u zich ten allen tijde uit het onderzoek terugtrekken. Dit zal uiteraard geen enkele invloed hebben op de zorg en de behandeling die u zult ontvangen. Doet u niet mee aan het onderzoek dan krijgt u de zogenaamde standaard<sup>behandeling</sup>, dat wil zeggen geen tamoxifen. Voor meer informatie kunt u altijd terecht bij de afdelingsarts of uw behandelend specialist.

R. Kaas, arts-assistente  
Dr. E.J.Th. Rutgers, chirurg

14 mei 1991