

APHINITY CEF →Doc+T+P Danish breast Cancer Cooperative Group	FLOW SHEET (1.år, serie 1-3 + 1-7)
c.mammae adjuverende Cyklofosfamid+epirubicin+flouracil q3w x 3 efterfulgt af docetaxel q3w x 3 + trastuzumab + pertuzumab/placebo q3w x 18	

År	Uge nr Dato	Screening	-9	-6	-3	1	4	7	10	13	16	19
			Standard behandling			forsøgsbehandling						
Serie			1	2	3	1	2	3	4	5	6	7
Inj cyklofosfamid 500 mg/m ²			0	0	0							
Inj epirubicin 90 mg/m ²			0	0	0							
Inj 5-flourouracil 500 mg/m ²			0	0	0							
Inj trastuzumab 6 mg/kg						0 ³⁾	0	0	0	0	0	0
Inj pertuzumab/placebo 420 mg						0 ⁴⁾	0	0	0	0	0	0
Inj docetaxel 100 mg/m ²						0	0	0				
Adj strålebehandling ¹⁾									0			
Tbl tamoxifen 20 mg dgl ²⁾ (præmenopausale)									0			
Tbl letrozol 2.5 mg dgl ²⁾ (postmenopausale)									0			
Anamnese	0											
Objektiv us	0	0				0				0		
Performance status (ECOG)	0	0				0				0		
Subjektive klager	0	0				0				0		
Hjertesymptomer	0					0				0		
Puls, Blodtryk, temperatur, vægt	0	0				0				0		
Registrering af bivirkninger	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Højde ved screening	0											
Medicin status	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hæmatologi ⁵⁾ og Biokemi ⁶⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Leverfunktion ⁷⁾	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Graviditetstest (potentiel fertile) ⁸⁾	0					0			0			0
EKG	0					0 ¹²⁾				0 ¹²⁾		
MUGA /ECHO	0					0 ⁹⁾				0 ⁹⁾		
Rtg thorax	0											
Knoglescintigrafi/ rtg af skelet ¹⁰⁾												
UL / CT-scanning ¹¹⁾												
Mammografi	0											
Livskvalitetskema	0					0 [⊗]				0		
Projektprøver		0				0			0	0		

- 1) Loco-regional strålebehandling gives i henhold til DBCG's retningslinier/ se protokol appendix 2
 - 2) Hvis tumor er ER/PgR positiv. Antihormon behandling kan begynde 3 uger efter sidste serie kemoterapi
 - 3) Ved første behandling gives 8 mg/kg efterfølgende behandlinger 6 mg/kg
 - 4) Ved første behandling gives 840 mg, efterfølgende behandlinger 420 mg.
 - 5) Hæmoglobin(HB), Trombocytter(THROM), Leukocytter(LEU) +DIFF tæll.
 - 6) Natrium(NA), Kalium(K), Kreatinin(CREA), Karbamid(CARB), Magnesium(MG),Klor(CL), Calciumion(CAI) Fosfat (PHOS)
 - 7) ALAT+ASAT+BASP+LDH+ BILIFR (total, direkte og indirekte bilirubin)
 - 8) HCG+beta
 - 9) LVEF ≥50% før 1. behandling med HER2-rettet forsøgsmedicin. Ved fald i LVEF: se algoritme, bilag 3
 - 10) Udføres kun hvis der er knoglesmerter eller hvis bas.fosfatase. eller s-ca er forhøjet. Rtg. af skelet udføres hvis knoglescint. Ikke kan udføres eller hvis knoglescint. er med abnorme foci
 - 11) Udføres kun hvis levertal (ASAT, ALAT, bilirubin, bas.fosfatase.) er forhøjet
 - 12) Hvis klinisk indiceret
- ⊗ Efter CEF-behandling er afsluttet og inden Pertuzumab startes.

I løbet af behandlingsperioden gælder et vindue på ± 3 dage for alle besøg.

Alle vurderinger skal udføres inden indgift af forsøgslægemidlet på **dag 1 i serien eller op til 3 dage inden.**

c.mammae adjuverende
 Cyklofosfamid+epirubicin+ flouracil q3w x 3
 efterfulgt af docetaxel q3w x 3 + trastuzumab + pertuzumab/placebo q3w x 18

Navn - Cpr.nr

Højde(cm)	Vægt (kg)	Overfl. (m ²)	dosis-niveau	cyklo mg/m ²	Epi mg/m ²	5-FU mg/m	Doc mg/m ²
			0	500	90	500	100
			-1	400	60	400	75
			-2	300	50	300	60

År	Uge nr. Dato	scree	-9	-6	-3	1	4	7	10	13	16	19
			Standard behandling*			forsøgsbehandling						
Serie			1	2	3	1	2	3	4	5	6	7
Inj cyklofosfamid (mg) (max1200mg)												
Inj epirubicin (mg)												
Inj 5-flourouracil (mg) (max1200mg)												
Inj trastuzumab (mg)												
Inj pertuzumab/placebo (mg)						840	420					
Inj docetaxel (mg)												
Vækstfaktor: _____ mikrogram:												
Adjuverende strålebehandling ja=1,nej=0												
Tbl Tamoxifen 20 mg dgl (præmenopausale) ²⁾												
Tbl letrozol 2.5 mg dgl (postmenopausale) ²⁾												
Ordineret af læge												
Administreret af												
Hgb mmol/l												
Leukocytter x 10 ⁹ /l												
Neutrocytter x 10 ⁹ /l												
Trombocytter x 10 ⁹ /l												

Objektiv us ^{A)} recidiv 0=nej; 1=ja (noter i journal)												
Performance status: 0;1;2;3;4												
Vægt i kg:												
Blodtryk												
Puls:												
Temperatur:												
Hjertemonitorering:												
MUGA / ECHO												
EKG												
Symptomer:0=nej, 1=ja, noteres i journal												
Rygning: 0=nej, 1 = ja, skriv antal pakke år:												
Menstruation.												

0 = norm.; 1=menoragi; 2=oligomen(interval øget <100%); 3 = oligomen. (interv. Øget 100-200%); 4= amen.

***gradering af ikke hæmatologisk toksicitet og dosismodifikationer, se næste side.**

Bivirkninger (NCI-CTCAE, version 4.0): se vedlagte side

2) Hvis tumor er ER/PgR positiv starter behandling 3 uger efter sidste kemoterapi.

A) Alle vurderinger skal udføres inden indgift af behandling

APHINITY CEF →Doc+T+P Danish breast Cancer Cooperative Group	FLOW SHEET (1.år, serie 8-18)
c.mammae adjuverende Cyklofosfamid+epirubicin+flouracil q3w x 3 efterfulgt af docetaxel q3w x 3 + trastuzumab + pertuzumab/placebo q3w x 18	

År	Uge nr Dato	22	25	28	31	34	37	40	43	46	49	52	56
Serie		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Inj trastuzumab (støddosis 8 mg/kg) ²⁾ 6 mg/kg		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Inj pertuzumab/placebo (støddosis 840mg) ³⁾ 420 mg		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Tbl tamoxifen 20 mg dgl ¹⁾ (præmenopausale)													
Tbl letrozol 2.5 mg dgl ¹⁾ (postmenopausale)													
Objektiv us			0				0					0	0
Performance status (ECOG)			0				0					0	0
Subjektive klager			0				0					0	
Hjertesymptomer			0				0					0	
Puls, Blodtryk, temperatur, vægt			0				0					0	
Registrering af bivirkninger		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Medicin status		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hæmatologi ⁴⁾ og Biokemi ⁵⁾		0	0				0					0	0
Leverfunktion ⁶⁾			0				0					0	0
Graviditetstest (potentiel fertile) ⁷⁾				0			0		0				0
EKG			0 ¹¹⁾				0 ¹¹⁾					0	
MUGA /ECHO			0 ⁸⁾				0 ⁸⁾					0	
Rtg thorax													
Knoglescintigrafi/ rtg af skelet ⁹⁾													
UL / CT-scanning ¹⁰⁾													
Mammografi												0	
Livskvalitetskema			0										0
Projektprøver			0				0					0	0

- 1) Hvis tumor er ER/PgR positiv. Antihormon behandling kan begynde 3 uger efter sidste serie kemoterapi
- 2) Ved første behandling gives 8 mg/kg efterfølgende behandlinger 6 mg/kg
- 3) Ved første behandling gives 840 mg, efterfølgende behandlinger 420 mg.
- 4) Hæmoglobin (HB), Trombocytter(THROM), Leukocytter (LEU)+DIFF
- 5) Natrium(NA), Kalium (K), Kreatinin(CREA), Karbamid (CARB), Magnesium(MG), Calcium-ion(CAI), Klor(CL), Fosfat (PHOS)
- 6) ALAT+ASAT+BASP+LDH+ BILIFR (total, direkte og indirekte bilirubin)
- 7) HCG+beta
- 8) Ved fald i LVEF: se algoritme, bilag 3
- 9) Udføres kun hvis der er knoglesmerter eller hvis bas.fosfatase. eller s-ca er forhøjet. Rtg. af skelet udføres hvis knoglescint. ikke kan udføres eller hvis knoglescint. er med abnorme foci
- 10) Udføres kun hvis levertal (ASAT, ALAT, bilirubin, bas.fosfatase.) er forhøjet
- 11) Hvis klinisk indiceret

I løbet af behandlingsperioden gælder et vindue på ± 3 dage for alle besøg.
Alle vurderinger skal udføres inden indgift af forsøgslægemidlet på **dag 1 i serien eller op til 3 dage inden.**

c.mammae adjuverende
 Cyklofosamid+epirubicin+ flouracil q3w x 3
 efterfulgt af docetaxel q3w x 3 + trastuzumab + pertuzumab/placebo q3w x 18

År	Uge nr Dato	22	25	28	31	34	37	40	43	46	49	52	56
Serie		8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Inj trastuzumab (mg)													
Inj pertuzumab/placebo (mg)													
Tbl Tamoxifen 20 mg dgl (præmenopausale) ²⁾													
Tbl letrozol 2.5 mg dgl (postmenopausale) ²⁾													
Ordineret af signatur læge													
Dispenseret af													
Objektiv us ^{A)} recidiv 0=nej; 1=ja (noter i journal)													
Performance status:													
Vægt i kg:													
Blodtryk:													
Puls:													
Temperatur:													
Hjertemonitorering:													
MUGA / ECHO													
EKG													
Symptomer; 0=nej; 1=ja (noter i journal)													
Rygning: 0=nej, 1 = ja, skriv antal pakke år:													
Menstruation.													
0 = norm.; 1=menoragi; 2=oligomen(interval øget <100%); 3 = oligomen. (interv. Øget 100-200%); 4= amen.													
Bivirkninger (NCI-CTCAE, version 4.0): se vedlagte side													

A) Alle vurderinger skal udføres inden indgift af behandling

Dosismodifikationer:

Cyklofosamid, epirubicin, flourouracil

Dosismodifikation ved hæmatologisk toksicitet.

- Hvis neutrocytter <1.5x 10⁹/l eller trombocytter <50x10⁹/l på planlagt behandlingsdag udsættes næste behandling til værdierne er over dette niveau. Dosis reduceres 1 niveau (node negative) eller videre behandling suppleres med vækstfaktor (node positive)
- Samme anbefalinger om dosisreduktion/behandling med vækstfaktorer gælder efter febril neutropeni.

Docetaxel

Dosisbegrænsende toksicitet defineres som forekomst af 1 eller flere af følgende trods profylaktisk vækstfaktor.

Dosis nedsættes med et niveau ved

- Febril neutropeni
- Neutropeni grad 4 (neutrocytter <0.5x10⁹/l) i >5 dage el. neutrocytter på <0.1x10⁹/l i mere end 1 dag
- For diarre, stomatitis, opkastning, leverdysfunktion, muskuloskeletale smerter, paraesthesier og væskeretension grad 3 eller 4 ikke hæmatologisk toksicitet :se protokol s. 84 (vedlagt)
- I tilfælde af taxanrelateret overfølsomhedsreaktion påbegyndes behandling på medicinsk indikation. Ved <grad 3 skønner lægen om behandlingen skal fortsættes. Ved grad 4 docetaxel seponeres permanent.

Pertuzumab/placebo og trastuzumab

- Hvis lægen vurderer ukontrollerbar toksicitet , kardielle uønskede hændelser eller myelosuppression, kan indgiften af pertuzumab/placebo og trastuzumab udsættes.
- Hvis en ptt springer en dosis pertuzumab/plasebo og/ eller trastuzumab over i en serie og perioden mellem doserne overstiger 6 uger, gives en ny støddosis med pertuzumab/placebo (840mg) og trastuzumab (8mg/kg)
- Hvis kropsvægten ændres med mere en ±10 % skal trastuzumabdosis genberegnes.
- Dosisnedsættelse er ikke tilladt.

I tilfælde af udsættelse skal alle forsøgsbehandlinger gives samme dag.