

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut |
|--|-----------------------------|------------------------|---------------|-----------------|
| DBCG 77 | | Regime | | |
| Ingen aldersgrænse | A Lavrisiko | Ingen | | |
| <u>Lavrisiko:</u> N÷ ∧ tumor ≤ 5 cm ∧ uden invasion i cestae og muskulatur ∧ ingen gennemvækst af profunde resektionsflade ∧ ingen invasion i brystvæg eller hud. | | 1 RT | Okt. 77 | Jan. 81 |
| | B Højrisiko, præmenopausal | 2 RT + levamisol | Okt. 77 | Dec. 79 |
| | | 3 RT + C | Okt. 77 | Dec. 82 |
| | | 4 RT + CMF | Okt. 77 | Dec. 82 |
| <u>Højrisiko:</u> N+ ∨ tumor > 5 cm ∨ invasion i cestae eller muskulatur ∨ gennemvækst af profunde resektionsflade ∨ invasion i hud. | C Højrisiko, postmenopausal | 1 RT | Okt. 77 | Dec. 82 |
| | | 2 RT + levamisol | Okt. 77 | Dec. 79 |
| | | 3 RT + tamoxifen 1 år | Okt. 77 | Dec. 82 |
| DBCG 82 | | | | |
| Alder < 70 år | A Lavrisiko | Ingen | TM | |
| <u>Lavrisiko:</u> N ÷ ∧ tumor ≤ 5 cm ∧ uden gennemvækst af profunde resektionsflade ∧ uden invasion i hud | | 1 RT + CMF | TM | Okt. 82 Feb. 90 |
| | B Højrisiko, præmenopausal | 2 CMF | | Okt. 82 Feb. 90 |
| | | 3 CMF + tamoxifen 1 år | | Okt. 82 Jun. 86 |
| <u>Højrisiko:</u> N+ ∨ tumor > 5 cm ∨ gennemvækst af profunde resektionsflade ∨ invasion i hud | C Højrisiko, postmenopausal | 1 RT + tamoxifen 1 år | TM | Okt. 82 Feb. 90 |
| | | 2 Tamoxifen 1 år | | Okt. 82 Feb. 90 |
| | | 3 Tamoxifen 1 år + CMF | | Okt. 82 Feb. 90 |
| | | TM | 1. Mastektomi | Jan. 83 Apr. 89 |
| | | | 2. Lumpektomi | |

Signaturforklaring:

 ∧ = og
 ∨ = eller

 N÷ = Node negativ
 N+ = Node positiv

 R÷ = Receptor negativ
 R+ = Receptor positiv
 R? = Receptor uoplyst

 # = N+ ∨ duktal grad II-III ∨ lobulær grad III ∨
 HER2+ ∨ Top2A abnorm
 Θ = N÷ ∧ HER2÷/? ∧ Top2A normal/? ∧ (duktal
 grad I ∨ lobulær grad I-II ∨ anden who)

DBCGs protokoller, samlet oversigt

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut | | |
|--|---|------------------------|------------------------------|---------|----------|----------|
| DBCG 89 | Jan. 90 – apr. 01 | Regime | | | | |
| | | | Rand. studie | | | |
| Alder < 75 år | | | | | | |
| <u>Lavrisiko:</u> Tumor ≤ 5 cm ∧ N± ∧ grad I (hvis prænemopausal) | A Lavrisiko Højrisiko, • R±, 70-74 år | Ingen | | | | |
| | B Højrisiko • prænemopausal, R+, N+ | 1 | CMF | Jan. 90 | Jun. 98* | |
| | | 2 | OA | Jan. 90 | Jun. 98* | |
| <u>Højrisiko:</u> Tumor > 5 cm ∨ N+ ∨ prænemopausal ∧ duktal grad II-III | C Højrisiko • postmenopausal, R+/? | 1 | Tamoxifen 1 år | Jan. 90 | Jan. 97 | |
| | | 2 | Tamoxifen 2 år | Jan. 90 | Jan. 97 | |
| | | 3 | Tamoxifen ½ år + megace ½ år | Jan. 90 | Jan. 95 | |
| <u>Strålebehandling:</u> • Lumpektomi • Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt • – Alder ≤ 45 år ∧ ≥ 4 Npos (- Jan. 95) – Prænemopausal, N+ ∨ tumor > 5 cm (Jan. 95 -) | D Højrisiko • prænemopausal, N± ∨ R±/? • postmenopausal, R±, < 70 år | | Tamoxifen 5 år * | (2) | Jan. 97 | |
| | | 1 | CMF | | Dec. 89 | Jun. 98* |
| | | 2 | CEF | | Dec. 89 | Jun. 98* |
| | | 3 | CMF + pamidronat | | Jul. 90 | Jan. 96 |
| | | 4 | CEF + pamidronat | | Jul. 90 | Jan. 96 |

*selvvalg til disse regimer fortsætter efter randomisering ophører

Signaturforklaring:

∧ = og
 ∨ = eller
 N± = Node negativ
 N+ = Node positiv
 R± = Receptor negativ
 R+ = Receptor positiv
 R? = Receptor uoplyst
 # = N+ ∨ duktal grad II-III ∨ lobulær grad III ∨ HER2+ ∨ Top2A abnorm
 ⊕ = N± ∧ HER2±/? ∧ Top2A normal/? ∧ (duktal grad I ∨ lobulær grad I-II ∨ anden who)

DBCGs protokoller, samlet oversigt

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut |
|---|--|--|----------------|--------------------|
| DBCG 99 | Apr. 98 – mar. 02 | Standard | | |
| | | | Rand. studie | |
| Alder < 75 år | | | | |
| <u>Lavrisiko:</u> Tumor ≤ 2 cm ∧ N± ∧ ikke duktal eller duktal grad I ∧ R+/? | A Lavrisiko • R±, ≥ 70 år | Ingen | | |
| <u>Højrisiko:</u> Tumor > 2 cm ∨ N+ ∨ duktal grad II-III ∨ R± | B Højrisiko • præmenopausal, R+ | CMF OA | | Mar. 99 Mar. 99 |
| <u>Strålebehandling:</u> • Lumpektomi • Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt • Præmenopausal, N+ ∨ tumor > 5 cm (Jan. 95 – jan. 99 / okt. 00) • N+ ∨ tumor > 5 cm (Jan. 99 / okt. 00 – dec. 01) • Under 70 år, N+ ∨ tumor > 5 cm (Dec. 01 –) | C Højrisiko • perimenopausal, R+/? Højrisiko • postmenopausal, R+ Højrisiko • postmenopausal, R? Højrisiko • præmenopausal, R±/? | Tamoxifen 5 år ^Δ * Tamoxifen 5 år * Tamoxifen 5 år * CEF | (3) (4) (1) | Mar. 99 Mar. 99 |
| | D Højrisiko • perimenopausal, R± | CMF CEF | (3) | Mar. 99 |
| | E Højrisiko • postmenopausal, R±, < Højrisiko • postmenopausal, R±, < | CMF CMF | | Apr. 98 Feb. 99 |

^Δ Sept. 99 - : behandlet som B

* Jun. 04 - : sekventiel og udvidet AI

Signaturforklaring:

∧ = og
 ∨ = eller
 N± = Node negativ
 N+ = Node positiv
 R± = Receptor negativ
 R+ = Receptor positiv
 R? = Receptor uoplyst
 # = N+ ∨ duktal grad II-III ∨ lobulær grad III ∨ HER2+ ∨ Top2A abnorm
 ⊖ = N± ∧ HER2±/? ∧ Top2A normal/? ∧ (duktal grad I ∨ lobulær grad I-II ∨ anden who)

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut |
|--|-------------------|---|----------------------|---------|
| DBCG 01 | Mar. 02 – jan. 04 | Standard | Rand. studie | |
| Ingen øvre aldersgrænse <u>Lavrisiko:</u> Alder > 35 år \wedge tumor \leq 2 cm \wedge N \div \wedge ikke duktal eller duktal grad I \wedge R+/? <u>Højrisiko:</u> Alder \leq 35 år \vee tumor > 2 cm \vee N+ \vee duktal grad II-III \vee R \div <u>Strålebehandling:</u> • Lumpektomi • Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt • Under 70 år, N+ \vee tumor > 5 cm | A | Lavrisiko Højrisiko • postmenopausal, R \div , \geq 70 år | Ingen | |
| | B | Højrisiko • præmenopausal, R+/? | CEF + tamoxifen 5 år | (4) (5) |
| | C | Højrisiko • postmenopausal, R+ | Tamoxifen 5 år * | (1) |
| | D | Højrisiko • postmenopausal, R? | Tamoxifen 5 år * | |
| | E | Højrisiko • postmenopausal, R \div , < 70 år | CMF | (5) |

* Jun. 04 - : sekventiel og udvidet AI

Signaturforklaring:

\wedge = og
 \vee = eller

N \div = Node negativ
 N+ = Node positiv

R \div = Receptor negativ
 R+ = Receptor positiv
 R? = Receptor uoplyst

= N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III \vee
 HER2+ \vee Top2A abnorm
 Θ = N \div \wedge HER2 \div ? \wedge Top2A normal/? \wedge (duktal grad I \vee lobulær grad I-II \vee anden who)

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut |
|---|-------------------|------------------------|-------|-----------------------------|
| DBCG 07 | Jan. 07 – mar. 10 | Standard | | Rand. studie |
| Ingen øvre aldersgrænse | | | | |
| A Lavrisiko | | Ingen | | (13) (14) |
| <u>Lavrisiko:</u> Alder ≥ 35 år ∧ tumor ≤ 2 cm ∧ N÷ ∧ (duktal grad I ∨ lobulær grad I-II ∨ anden who) ∧ R+/? ∧ HER2 ÷/? ∧ Top2A normal/? | | | | |
| B, T Højrisiko • R+/? , Her2+, < 60 år | | KT + ET + T | | (9) (10) (11) (14) |
| B Højrisiko • R+/? , Her2÷/? , < 60 år | | KT + ET | | (9) (11) (14) |
| C Højrisiko • R+/? , ≥ 60 år | | ET | | (9) (12) (13) (15) |
| D, T Højrisiko • R÷ , Her2+ | | KT + T | | (10) (11) (14) |
| D Højrisiko • R÷ , Her2÷/? | | KT | | (11) (14) |
| <u>Strålebehandling:</u> • Lumpektomi • Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt • Under 70 år, N+ ∨ tumor > 5 cm (N+ omfatter ikke "Kun mikrometastaser") | | | | |
| <u>Medicinsk behandling:</u> KT = EC x 3 → Doc x 3 ET = Tamoxifen i 5 år for præmenopausal på diagnosetidspunkt Tamoxifen i 2½ år → aromatasehæmmer i 2½ år for postmenopausal på diagnosetidspunkt. (Mar. 09 - : Letrozol i 5 år.) T = Trastuzumab iv hver 3. uge i 1 år | | | | |

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut | |
|--|-------------------|------------------------|--|---------------------------|------------------------------|
| DBCG 10 | Apr. 10 – mar. 12 | Standard | | Rand. studie | |
| Ingen øvre aldersgrænse | | | | | |
| <u>Lavrisiko:</u> Alder ≥ 50 år \wedge tumor ≤ 1 cm ¹⁾ \wedge N \div \wedge (duktal grad I/? \vee lobulær grad I-II/? \vee anden who) \wedge (ER $\geq 10\%$? \vee medullær) \wedge HER2 \div ? \wedge Top2A normal/? | | A | Lavrisiko | Ingen | (13) (14) |
| <u>Højrisiko:</u> Alder < 50 år \vee tumor > 1 cm ²⁾ \vee N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III \vee ER 0-9% \vee HER2+ \vee Top2A abnorm | | B | Højrisiko • ER = 1-9% • ER $\geq 10\%$ \wedge – < 40 år – 40-49 år \wedge (tumor > 1 cm \vee #) – 50-59 år \wedge (tumor > 2 cm \vee #) – ≥ 60 år \wedge HER2+ | KT + ET (+ T, hvis HER2+) | (11) (14) |
| <u>Strålebehandling:</u> • Lumpektomi • Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt • < 75 år ³⁾ \wedge (N+ \vee tumor > 5 cm) (N+ omfatter ikke "Kun mikrometastaser") | | C | Højrisiko • ER $\geq 10\%$ \wedge – 40-49 år \wedge tumor ≤ 1 cm \wedge Θ – 50-59 år \wedge 1 cm $<$ tumor ≤ 2 cm \wedge Θ – ≥ 60 år \wedge HER2 \div | ET | (12) (13) (14) (15) |
| <u>Medicinsk behandling:</u> KT = EC x 3 \rightarrow Doc x 3 ET = Tamoxifen i 5 år for præmenopausal på diagnosetidspunkt ⁴⁾ Letrozol i 5 år for postmenopausal på diagnosetidspunkt T = Trastuzumab iv. hver 3. uge i 1 år | | D | Højrisiko • ER = 0% | KT (+ T, hvis HER2+) | (11) (14) |

1) Apr. 10 – jun. 10: [50 – 69 år \wedge tumor ≤ 1 cm] \vee [≥ 70 år \wedge tumor ≤ 2 cm]

2) Apr. 10 – jun. 10: [50 – 69 år \wedge tumor < 1 cm] \vee [≥ 70 år \wedge tumor < 2 cm]

3) Apr. 10 – sep. 10: < 70 år

4) Jul.13 - : Tamoxifen i op til 10 år afhængig af menopausestatus

Signaturforklaring: \wedge = og N \div = Node negativ R \div = Receptor negativ # = N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III \vee
 \vee = eller N+ = Node positiv R+ = Receptor positiv HER2+ \vee Top2A abnorm
 Θ = N \div \wedge HER2 \div ? \wedge Top2A normal/? \wedge (duktal grad I \vee lobulær grad I-II \vee anden who)

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut | |
|--|-------------------|------------------------|---|---------------------------|------------------------------|
| DBCG 10 | Mar. 12 – jul. 13 | Standard | | | |
| Ingen øvre aldersgrænse | | | | | |
| <u>Lavrisiko:</u> Alder ≥ 60 år \wedge tumor ≤ 1 cm \wedge N \div \wedge (duktal grad I/? \vee lobulær grad I-II/? \vee anden who) \wedge (ER $\geq 10\%$? \vee medullær) \wedge HER2 \div ? \wedge Top2A normal/? | | A | Lavrisiko | Ingen | (13) (14) |
| <u>Højrisiko:</u> Alder < 60 år \vee tumor > 1 cm \vee N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III \vee ER 0-9% \vee HER2+ \vee Top2A abnorm | | B | Højrisiko • ER = 1-9% • ER $\geq 10\%$ \wedge – < 40 år – 40-49 år \wedge (tumor > 1 cm \vee #) – 50-59 år \wedge (tumor > 2 cm ¹⁾ \vee #) – ≥ 60 år \wedge HER2+ | KT + ET (+ T, hvis HER2+) | (11) (14) (16) |
| <u>Strålebehandling:</u> • Lumpektomi • Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt • < 75 år \wedge (N+ \vee tumor > 5 cm) (N+ omfatter ikke "Kun mikrometastaser") | | C | Højrisiko • ER $\geq 10\%$ \wedge – 40-49 år \wedge tumor ≤ 1 cm \wedge Θ – 50-59 år \wedge tumor ≤ 2 cm ²⁾ \wedge Θ – ≥ 60 år \wedge HER2 \div | ET | (12) (13) (14) (15) |
| <u>Medicinsk behandling:</u> KT = EC x 3 \rightarrow Docetaxel x 3 ET = Tamoxifen 5 år for præmenopausal på diagnosetidspunkt ³⁾ Letrozol i 5 år for postmenopausal på diagnosetidspunkt T = Trastuzumab iv. hver 3. uge i 1 år | | D | Højrisiko • ER = 0% | KT (+ T, hvis HER2+) | (11) (14) (16) |

 1) Mar. 12 – apr. 12: tumor > 1 cm

 2) Mar. 12 – apr. 12: tumor > 1 cm

3) Jul. 13 - : Tamoxifen i op til 10 år afhængig af menopausestatus.

Signaturforklaring:
 \wedge = og
 \vee = eller

 N \div = Node negativ
 N+ = Node positiv

 R \div = Receptor negativ
 R+ = Receptor positiv
 R? = Receptor uoplyst

 # = N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III \vee HER2+ \vee Top2A abnorm
 Θ = N \div \wedge HER2 \div ? \wedge Top2A normal/? \wedge (duktal grad I \vee lobulær grad I-II \vee anden who)

| Program | Protokol | Adjuverende behandling | Start | Slut | |
|--|-----------|------------------------|---|---------------------------|--------------|
| DBCG 10 | Aug. 13 - | Standard | | | |
| Ingen øvre aldersgrænse | | | | | |
| <u>Lavrisiko:</u> Alder ≥ 60 år \wedge tumor ≤ 1 cm \wedge N \div \wedge (duktal grad I/? \vee lobulær grad I-II/? \vee anden who) \wedge (ER $\geq 10\%$? \vee medullær) \wedge HER2 \div ? | | A | Lavrisiko | Ingen | (13) (14) |
| <u>Højrisiko:</u> Alder < 60 år \vee tumor > 1 cm \vee N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III \vee ER 0-9% \vee HER2+ | | B | Højrisiko <ul style="list-style-type: none"> ER = 1-9% ER $\geq 10\%$ \wedge HER2+ \vee < 40 år 40-49 år \wedge (tumor > 1 cm \vee \boxtimes) ≥ 50 år \wedge præ. \wedge (tumor > 2 cm \vee \boxtimes) ≥ 50 år \wedge post. \wedge (Q2 - Q4 \vee N($\geq 4+$)) | KT + ET (+ T, hvis HER2+) | (14) |
| <u>Strålebehandling:</u> <ul style="list-style-type: none"> Lumpektomi Karcinomet ikke fjernet mikroradikalt < 75 år \wedge (N+ \vee tumor > 5 cm) (N+ omfatter ikke "Kun mikrometastaser") | | C | Højrisiko <ul style="list-style-type: none"> ER $\geq 10\%$ \wedge HER2\div \wedge 40-49 år \wedge tumor ≤ 1 cm \wedge § ≥ 50 år \wedge præ. \wedge tumor ≤ 2 cm \wedge § ≥ 50 år \wedge post. \wedge Q1 \wedge N(0-3+) | ET | (13) |
| <u>Medicinsk behandling:</u> KT = EC x 3 \rightarrow Doc x 3 | | D | Højrisiko <ul style="list-style-type: none"> ER = 0% | KT (+ T, hvis HER2+) | (14) |
| ET = Tamoxifen i 5-10 år for præmenopausal på diagnosetidspunkt Letrozol i 5 år for postmenopausal på diagnosetidspunkt | | | | | |
| T = Trastuzumab iv. hver 3. uge i 1 år | | | | | |

Signaturforklaring: \wedge = og
 \vee = eller

N \div = Node negativ
N+ = Node positiv

N(0-3+) = 0-3 pos. nodes
N($\geq 4+$) = ≥ 4 pos. nodes

\boxtimes = N+ \vee duktal grad II-III \vee lobulær grad III
§ = N \div \wedge (duktal grad I \vee lobulær grad I-II \vee anden who)

Q = Kvartil, psi score

DBCG Sekretariatet
01.08.2014

| Randomiserede studier DBCG 99 - | Protokol | Regime | Adjuverende behandling | Start | Slut |
|---------------------------------|--|--------|--|---------|---------|
| (1) | FEMTA / DBCG 98C /BIG 1-98 | | Tamoxifen 5 år | Jun. 98 | Feb. 03 |
| | | | Letrozol 5 år | Jun. 98 | Feb. 03 |
| | | | Tamoxifen 2 år → Letrozol 3 år | Sep. 99 | Feb. 03 |
| | | | Letrozol 2 år → Tamoxifen 3 år | Sep. 99 | Feb. 03 |
| (2) | EXEMESTAN / DBCG 89 CX Rand. efter ca. 2½ års Tamoxifen | | Tamoxifen 5 år | Nov. 98 | Aug. 01 |
| | | | Tamoxifen 2-3 år → Exemestan 2-3 år | | |
| (3) | TAX 315 / DBCG 99F | 1 | Doxorubicin + CMF | Okt. 99 | Jun. 01 |
| | | 2 | Doxorubicin + CMF | | |
| | | 3 | Doxorubicin + Docetaxel + CMF | | |
| | | 4 | Doxorubicin + Docetaxel + CMF | | |
| (4) | SBG 2000-1 | 1 | CEF (600, 60, 600 mg/m ²) | Okt. 01 | Sep. 03 |
| | | 2 | CEF (900, 75, 600 mg/m ²) eller CEF(1200, 90, 600 mg/m ²) | | |
| (5) | HERA | 0 | Ingen Herceptin | Okt. 02 | Dec. 04 |
| | | 1 | Herceptin 1 år | | |
| | | 2 | Herceptin 2 år | | |
| (6) | NICE | | Før operation: CE + | Okt. 04 | Feb. 07 |
| | | 1 | Iressa | | |
| | | 2 | Placebo | | |
| | | | Efter operation: CE eller Taxotere | | |

DBCGs protokoller, samlet oversigt

Side 11 af 11

| Randomiserede studier DBCG 99 - | Protokol | Regime | Adjuverende behandling | Start | Slut |
|---------------------------------|-----------------------------------|--------|---|---------|---------|
| | (7) FEM 345 D / DBCG 05C | | Letrozol 5 år Tamoxifen 2 år + Letrozol 3 år | Apr. 05 | Mar. 06 |
| | (8) DBCG 05H | | Herceptin 1 år | Jan. 06 | Okt. 07 |
| | (9) FACE | 1 | Letrozol 5 år | Okt. 06 | Jan. 08 |
| | | 2 | Anastrozol 5 år | | |
| | (10) ALTTO | 1 | Trastuzumab | Nov. 07 | Aug. 09 |
| | | 2 | Lapatinib | | |
| | | 3 | Trastuzumab → Lapatinib | | |
| | | 4 | Trastuzumab + Lapatinib | | |
| | (11) READ | 1 | EC → Docetaxel | Jul. 08 | Dec. 12 |
| | | 2 | Docetaxel → C | | |
| | (12) REAL | 1 | Op → Letrozol 5 år | Jul. 09 | Nov. 12 |
| | | 2 | Letrozol ¼ år → op → Letrozol 4¾ år | | |
| | (13) DBCG 2009 RT PBI | 1 | Helbryst 40 Gy / 15 fr | Maj 09 | |
| | | 2 | Delbryst 40 Gy / 15 fr | | |
| | (14) DBCG 2009 RT HYPO | 1 | Helbryst 40 Gy / 15 fr | Maj 09 | Mar. 14 |
| | | 2 | Helbryst 50 Gy / 25 fr | | |
| | (15) SOLE Rand. efter 5 års ET | 1 | Letrozol kont. 5 år | Nov. 09 | Jul 12 |
| | | 2 | Letrozol intermit. 5 år | | |
| | (16) APHINITY | 1 | CEF | Mar. 12 | Jul. 13 |
| | | 2 | CEF → Docetaxel + Trastuzumab + Pertuzumap | | |