

Danish Breast Cancer Cooperative Group

D B C G

Protokol DBCG 77-1 a

revideret juli 1978

Kirurgisk behandling efterfulgt af observation af patienter med primær cancer mammae med lav recidivrisiko.

DBCG

Sekretariatet

Strandboulevarden 49

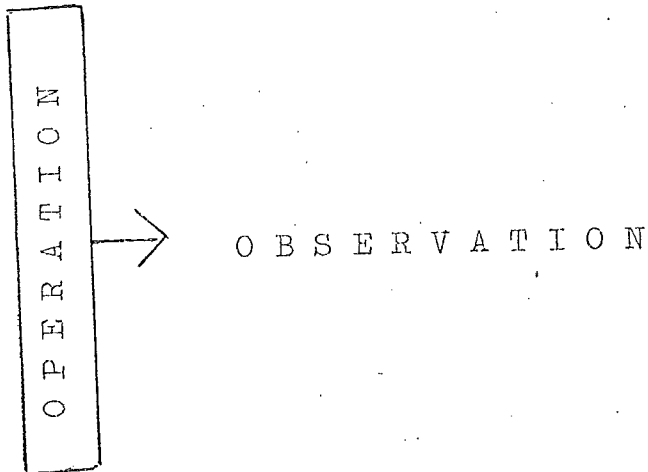
2100 København Ø.

Tlf. (01) 38 65 30

INDHOLD

Skitse over behandlingsplan	side 1
I Baggrund	side 2
II TNM klassifikation	side 3
III Formålet med undersøgelsen	side 3
IV Resumé af undersøgelsen	side 3
V Patientudvælgelse	side 4
VI Randomisering	side 5
VII Anamnesticke oplysninger	side 5
VIII Objektive undersøgelsesparametre	side 5
IX Skemaer til dataindsamling	side 6
X Etik	side 8
XI Referenceliste	side 9

SKITSE OVER BEHANDLINGSPLAN.



I BAGGRUND

- I,1 Den vigtigste prognostiske faktor på tidspunktet for primær behandling af cancer mammae er aksilstatus med hensyn til antallet af metastatiske lymfeknuder (2, 5).
Det sygdomsfrie interval (tiden fra primær behandling til fremkomst af lokalt recidiv og/eller fjernmetastaser) er på tilsvarende vis afhængig af aksillens lymfeknudestatus (2, 5). Uden metastaser til aksillen er recidiv-raterne efter 1½, 5 og 10 år henholdsvis 5%, 21% og 24%. Med 1-3 involverede lymfekirtler er raterne henholdsvis 16%, 49% og 65%, og med 4 eller flere metastatiske lymfekirtler i aksillen stiger raterne til henholdsvis 44%, 81% og 86%.
- I,2 Andre tumorkarakteristika, som er af prognostisk betydning ved primær cancer mammae, er tumors størrelse, udbredning til hud og fascie, histologi, differentieringsgrad og muligvis immunologiske forhold (9).
- I,3 Den prognostiske betydning af forskellige biokemiske karakteristika ved tumor, som enzym- og hormonreceptor-indhold, er ikke klarlagt, og større systematiske undersøgelser vedrørende betydningen af reaktive forandringer i tumor og de regionære lymfeknuder foreligger heller ikke.
- I,4 Med postoperativ strålebehandling nedsættes hyppigheden af lokalt recidiv (3, 6, 7, 8).
For stadium I tumorer samt tumorer uden metastaser til aksillens lymfeknuder er imidlertid hyppigheden af lokalt recidiv ringe ca. 6-7% (3,6).
Rutinemæssig postoperativ strålebehandling er derfor ikke indiceret til denne gruppe patienter, idet herved over 90% vil blive overbehandlet, hvilket også må ses i sammenhæng med bivirkningerne af strålebehandling (1, 3, 4, 8).
- I,5 For patienter med små tumorer (< 5 cm) uden indvækst i hud eller fascie (T_a - tumorer) og uden metastatiske lymfeknuder i aksillen vil kun ca. 15% udvikle recidiv indenfor de første 5 år efter operationen. Indtil videre

er supplerende medikamentel behandling derfor ikke indiceret til denne gruppe.

II TNM KLASSIFIKATION

II,1

Det skal understreges, at den i denne protokol anvendte T klassifikation (se pkt. IV,1 og V,1,3) er baseret på resultatet af den samlede makroskopiske og mikroskopiske histopatologiske undersøgelse. N klassifikationen er alene baseret på histologiske kriterier.

III FORMÅLET MED UNDERSØGELSEN

III,1

Det primære formål med denne undersøgelse er hos patienter med lav risiko for recidiv at belyse den prognostiske værdi af forskellige primære tumor- og patientkarakteristika.

IV RESUMÉ AF UNDERSØGELSEN

IV,1

I denne undersøgelse vil man hos patienter med primær operabel cancer mammae vurdere den prognostiske værdi af forskellige primære tumor- og patientkarakteristika.

Patienter, som indgår i undersøgelsen, er sådanne med tumorer ≤ 5 cm uden klinisk indvækst i costae eller intercostalmuskulatur og uden histologisk påviselig indvækst i hud eller muskulatur eller gennemvækst af profunde resektionsflade, og uden histologisk påviselig metastasering til aksillens lymfeknuder.

IV,2

Efter operation (total mastektomi og nedre aksil-dissektion) og efterfølgende histopatologiske undersøgelse (se DBCG Kirurgi-Pathologi) skal patienten gennemgås m.h.p. metastaserende sygdom (se pkt. V,2,1).

Patienter uden metastaser overgår herefter til regelmæssig kontrol.

V PATIENTUDVÆLGELSE

- V,1 Følgende kriterier må være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:
- V,1,1 Der skal være foretaget total mastektomi og nedre aksildissektion i henhold til DBCG' s kirurgiske vejledning
- V,1,2 Der skal være foretaget histopathologisk undersøgelse i henhold til DBCG' s patologiske vejledning.
- V,1,3 I henhold til V,1,1 og V,1,2 skal tumor være af følgende kliniske klassifikation: Tumors største diameter ≤ 5 cm uden indvækst i costae eller intercostalmuskulatur, og af følgende histologiske klassifikation: Ingen indvækst i hud, ingen gennemvækst af profunde resektionsflade, ingen indvækst i tværstribet muskulatur svarende til den profunde resektionsflade, ingen aksillære lymfeknudemetastaser.
- V,2 Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen:
- V,2,1 Tegn på metastatisk sygdom bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescanning er abnorm, skal foretages røntgenundersøgelse af pågældende region. Resultatet af denne undersøgelse vil være afgørende for klassifikationen).
- V,2,2 Anden tidligere malign sygdom bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- V,2,3 Bilateral cancer mammae.
- V,2,4 Anden malign tumor mammae end carcinom. (Mamma-sarkomer indgår i det specielle mamma-sarkom projekt).
- V,2,5 Tidligere kirurgisk behandling, strålebehandling, kemoterapi eller endokrin terapi for cancer mammae inkl. præoperativ stråleterapi.

- V,2,6 Patienter med biopsi eller tumorektomi mere end 2 uger før total mastektomi indgår, men resultaterne fra denne patientgruppe vil blive analyseret særskilt.

VI RANDOMISERING

- VI,1 Ingen randomisering, alle patienter overgår til observationsfase.
Mammaskema og patologiskema afsendes snarest muligt til DBCG, sekretariatet.

VII ANAMNESTISKE OPLYSNINGER

- VII,1 Ved patientens indgang i undersøgelsen skal foreligge følgende anamnestiske oplysninger:
- A. Dato for første symptom.
 - B. Dato for første lægebesøg.
 - C. Tilfældigt fund ved lægebesøg.
 - D. Gynækologiske (antal graviditeter, antal fødsler, antal børn ammet. Menopausestatus).
 - E. Tidligere benign mammalidelse.
- Disse anamnestiske oplysninger indføres på mamma-skemaet (se pkt. IX,1).

VIII OBJEKTIVE UNDERSØGELSESPARAMETRE

- VIII,1 Undersøgelingsprogrammet omfatter:
- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
 - B. Hæmoglobin, leukocytter og thrombocytter.
 - C. Bilirubin, alkalisk fosfatase, GOT, se-calcium, kreatinin.
 - D. Røntgen af thorax.
 - E. Knoglescintigrafi.
 - F. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.
- Pkt. A, B, C, og D: Obligatoriske.
Pkt. E: Ønskelig, men ikke obligatorisk.
Pkt. F: På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades, dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til evt. scintigrafiske abnorme fund (se også pkt. V,2,1).

- VIII,2 Tidspunkter for undersøgelserne.
- VIII,2,1 Før operation: Pkt. A (resultatet indføres i mamma-skema (se pkt. IX,1)).
- VIII,2,2 Efter operation:
Pkt. A, B, C, D, E, (F).
- VIII,2,3 Under observationsfasen (0-10 år) gentages følgende undersøgelser med følgende intervaller:
- Pkt. A 1. år hver 3. måned
2. år efter 3, 6 og 12 måneder
3. år efter hver 6. måned
4. år efter hver 6. måned
5. år efter hver 6. måned
herefter årligt i 5 år
- Pkt. D 1. år hver 6. måned
2. år hver 6. måned
3. år hver 12. måned
4. år hver 12. måned
5. år hver 12. måned
hvorefter kontrol ophører
- Pkt. E 1. år hver 6. måned
hvorefter kontrol ophører

IX SKEMAER TIL DATAREGISTRERING OG DATAINDBERETNING TIL DBCG

IX,1 Mammaskema.

Mammaskemaets pkt. A. udfyldes før biopsi eller operativ behandling af enhver patient med tumor mammae. Hvis tumor er malign udfyldes også pkt. B og C. Hvis tumor er malign, fremsendes kopi af mammaskemaet sammen med patologiskemaet til DBCG, sekretariatet.

IX,2 Patologiskema.

Kirurgisk afdeling skal i tilslutning til operation udfylde rubrikken: makroskopisk undersøgelse. Skemaet sendes sammen med præparatet til patologisk-anatomisk afdeling. Patologisk-anatomisk afdeling skal udfylde rubrikken: mikroskopisk undersøgelse, og returnere originalen plus en kopi til kirurgisk afdeling. Kirurgisk afdeling fremsender kopien sammen med kopi af mammaskemaet til DBCG, sekretariatet.

Såfremt det ønskes kan kirurgisk afdeling viderebringe en kopi af mammaskemaet og patologiskemaet til den afdeling, som senere skal kontrollere/behandle patienten.

IX,3

On Study Card 2.

On Study Card 2 skal kun udfyldes for patienter, som randomiseres og anvendes således ikke i protokol DBCG 77-1a.

IX,4

Off Study Card.

Udfyldes ved patientens udgang af undersøgelsen. Sendes sammen med sidste Flow Sheet til DBCG.

IX,5

Flow Sheets.

Første år efter operation arbejdes der med 2 forskellige slags Flow Sheets: Journal Flow Sheet nr. 1 og DBCG Flow Sheet nr. 1.

Journal Flow Sheets: Disse kan som journalbilag anvendes som afdelingens undersøgelsesskema og registreringsskema. Journal Flow Sheet nr. 1 dækker første år efter operation.

DBCG Flow Sheets: På disse indberettes behandling og undersøgelsesresultater til DBCG. Det første år efter operationen skal indberetning ske hver 6. måned. Indberetningen kan evt. ske ved fremsendelse af fotokopi af den udfyldte bagside af Journal Flow Sheet (i så fald skal patientens CPR.nr. anføres på fotokopien).

Andet til tiende år efter operationen arbejdes med et skema: Journal/DBCG Flow Sheet nr. 2. Journal/DBCG Flow Sheet nr. 2 kan som journalbilag anvendes som afdelingens undersøgelsesskema og registreringsskema. Ved indberetning, som skal ske 1 gang årligt, sendes en kopi af den aktuelle del af skemaet (evt. fotokopi af hele skemaet) til DBCG.

DBCG's adresse: Sekretariatet, Finseninstitutet,
Strandboulevarden 49, 2100 Kbh. Ø.

X ETIK

Ved patientens første besøg i afdelingen orienteres denne om, at mastektomien er foretaget på grund af en ond-artet knude i brystet. (Hvis patienten spørger, om det drejer sig om kræft eller cancer bekræftes dette).

Patienter, som indgår i protokol 77-1a, orienteres om at knuden var fuldstændig velafgrænset, hvorfor der ikke er grund til at give efterbehandling, men vi vil fortsat kontrollere patienten i ca. 10 år.

XI REFERENCIELISTE.

1. Bruce, J.: Operable cancer of the breast. A controlled clinical trial. *Cancer* 28:1443, 1971.
2. Fisher, B., Slack, N.H. Bross, D.J. et al., Cancer of the Breast: Size of Neoplasm and Prognosis. *Cancer* 24: 1071, 1969.
3. Fisher, B., Slack, N.H., Cavanaugh, P.J., Garduer, B. and Ravdin, R.G.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer. Results of the NSABP clinical trial. *Ann. Surg.* 172:711, 1970.
4. Hamilton, T., Longlands, A.O. and Presscott, R.J.: The Treatment of operable cancer of the breast: A clinical study in the South-East region of Scotland. *Brit. J. Surg.* 61:758, 1974.
5. Harvey, H.D. and Auchincloss, H., Metastases to Lymph Nodes from Carcinomas that were Arrested. *Cancer* 21:684, 1968.
6. Høst, H. and Breunhovd, I.O.: Combined Surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I. The effect of ortho-voltage radiation. *Acta Radiol.* 14:25, 1975.
7. Kaae, S. and Johansen, H.: Simple versus radical mastectomy in primary breast cancer, pag. 93 in *Prognostic factors in breast cancer*. Eds.: Forrest A.P.M. and Kunkler, P.B., Edinburg, London, Livingstone Ltd., 1968.
8. Report on an International Multicentre Trial supported by the Cancer Research Campaign: Management of early cancer of the breast. *Brit. Med. J.* 1:1035, 1976.
9. Rozensweig, M. and Heuson, J.C.: Breast Cancer: Prognostic factors and clinical Evaluation, pag. 139-183 in *Staquet, M.J.: Cancer Therapy: Prognostic Factors and Criteria of Response*. Raven Press 1975.

Danish Breast Cancer Cooperative Group

D B C G

Protokol DBCG 77-1 b

Revideret juli 1978

Kirurgisk behandling efterfulgt af adjuverende strålebehandling og medikamentel behandling til præmenopausale og menopausale patienter med primær cancer mammae med høj recidivrisiko.

DBCG

Sekretariatet

Strandboulevarden 49

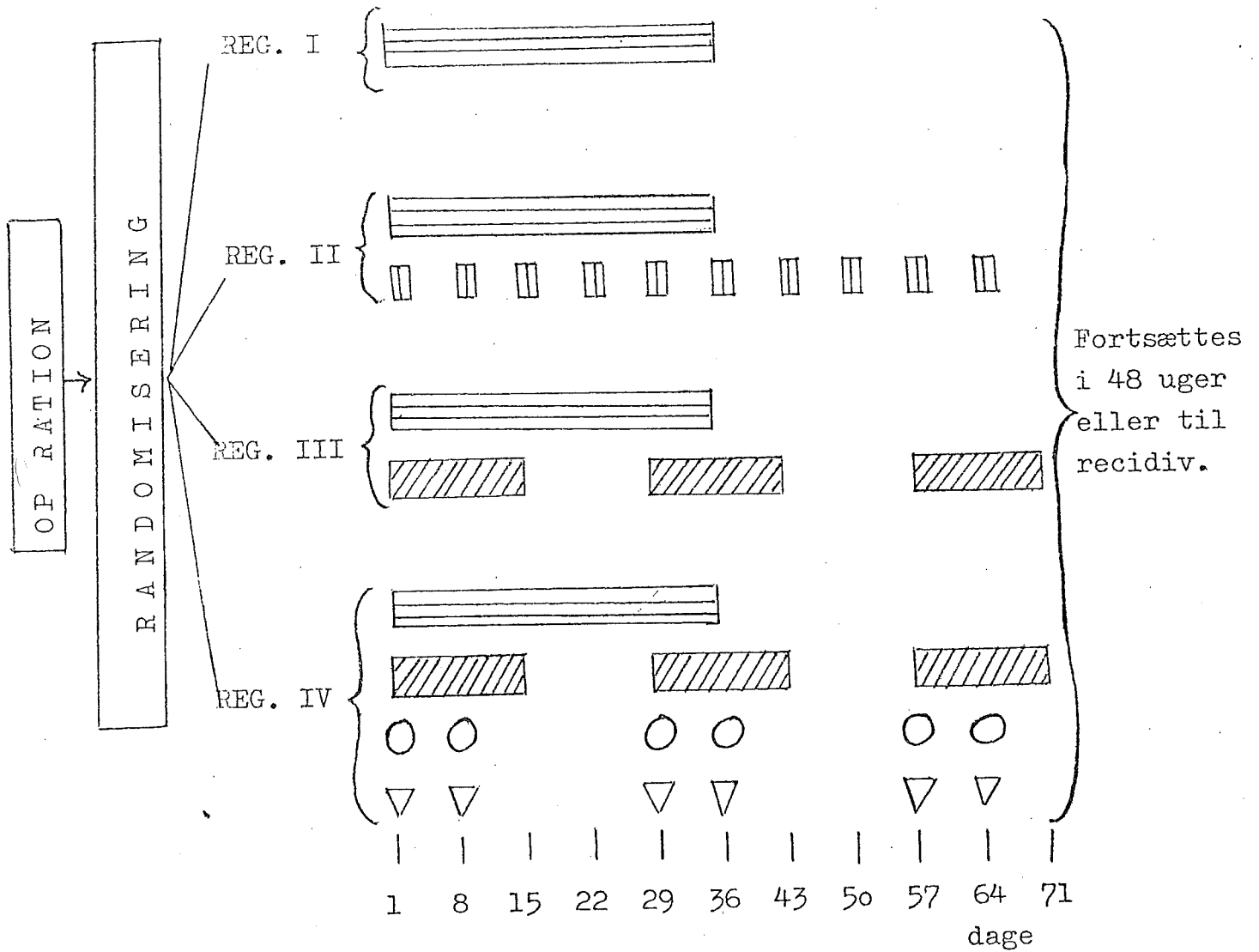
2100 København Ø.

Tlf. (01) 38 65 30

INDHOLD

Skitse over behandlingsplan	side 1
I Baggrund	side 2
II TNM klassifikation	side 3
III Formålet med undersøgelsen	side 4
IV Resumé af undersøgelsen	side 4
V Patientudvælgelse	side 5
VI Randomisering	side 6
VII Behandlingsregimer	side 7
VIII Medikamenter, Doseringsform	side 8
IX Dosismodifikationer, Bivirkninger	side 8
X Behandlingsvarighed	side 12
XI Registrering af bivirkninger	side 12
XII Anamnesticke oplysninger	side 13
XIII Objektive undersøgelsesparametre	side 13
XIV Skemaer til dataindsamling	side 15
XV Etik	side 17
XVI Normogram	side 18
XVII Referencer	side 19

SKITSE OVER BEHANDLINGSPLAN.



E = strålebehandling

II = levamisol 2,5 mg/kg p.o. i 2 dage

O = 5-fluorouracil 500 mg/m² i.v.

V = metotrexat 30 mg/m² i.v.

hatched box = cyclophosphamid, REG. III 130 mg/m² p.o. i 14 dg.
REG. IV 80 mg/m² p.o. i 14 dg.

I BAGGRUND

I,1

Den vigtigste prognostiske faktor på tidspunktet for primær behandling af cancer mammae er aksillstatus med hensyn til antallet af metastatiske lymfeknuder (5, 8).

Det sygdomsfri interval (tiden fra primær behandling til fremkomst af lokalt recidiv og/eller fjernmetastaser) er på tilsvarende vis afhængig af aksillens lymfeknudestatus (5, 8). Uden metastaser til aksillen er recidivraterne efter 14, 5 og 10 år henholdsvis 5%, 21% og 24%. Med 1-3 involverede lymfekirtler er raterne henholdsvis 16%, 49% og 65% og med 4 eller flere metastatiske lymfekirtler i aksillen stiger raterne til henholdsvis 44%, 81% og 86%.

I,2

Andre tumorkarakteristika, som er af prognostisk betydning ved primær cancer mammae, er tumors størrelse, udbredning til hud eller fascie, histologi, differentieringsgrad og muligvis immunologiske forhold (17).

I,3

Den prognostiske betydning af forskellige biokemiske karakteristika ved tumor, som enzym- og hormonreceptorindhold er ikke klarlagt og større systematiske undersøgelser vedrørende betydningen af reaktive forandringer i tumor og de regionale lymfeknuder foreligger heller ikke.

I,4

Med postoperativ strålebehandling nedsættes hyppigheden af lokalt recidiv (6, 9, 10, 15).

For stadium II tumorer er den lokale recidivfrekvens ca. 15% (5) og for tumorer med 1-3 og 4 eller flere involverede aksillymfekirtler hhv. ca. 25 og 30% (6). Supplerende lokalbehandling i form af postoperativ strålebehandling er derfor indiceret i disse tilfælde og fører til en reduktion i hyppigheden af lokalt recidiv med 50-70%.

I,5

Resultaterne fra eksperimentelle dyresystemer har vist, at cytostatika er mest effektive, når den samlede tumor-masse i organismen er lavest (11, 18, 19), og det er vist, at muligheden for helbredelse med cytostatika er større efter makroskopisk radikal operation end efter subtotal resektion (4, 12, 13).

Resultaterne af senere års undersøgelser synes at vise, at noget tilsvarende gør sig gældende for human mamma-cancer. Fischer et al. (7) fandt således i en kontrolleret undersøgelse recidiv hos 22% af 108 kontrolpatienter mod 9,7% af 103 patienter ($p < 0.01$), som i 2 år efter operation fik intermitterende alkeran. Forskellen var især udtalt hos præmenopausale (30% versus 3%, $p = < 0.008$). I en tilsvarende undersøgelse med 1 års adjuverende intensiv behandling med endoxan, metotrexat og 5-fluorouracil (1) fandtes 32 måneder efter operation recidiv hos 5,3% af 207 patienter mod 24% af 179 kontrolpatienter. I en nylig publiceret undersøgelse med 46 måneders observations-tid er det imidlertid vist, at denne effekt kun holder i den præmenopausale patientgruppe(2).

En lang række spørgsmål vedrørende adjuverende medikamentel behandling er imidlertid endnu ubesvarede. Således spørgsmålet om hvorvidt overlevelsesraten øges, om den optimale varighed og intensitet af behandlingen samt om hvorvidt denne behandling vil ændre de terapeutiske resultater ved recidiv og eventuelt øge forekomsten af andre maligne sygdomme.

I,6

Cancerpatienters immunrespons synes at være en vigtig faktor med hensyn til udvikling og progression af sygdommen. De patienter, som har et aktivt immunsystem, synes således at have en bedre prognose end patienter med dårligt fungerende immunsystem (14).

Levamisol, som har immunstimulerende egenskaber (3), er vist hos patienter med cancer mammae i stadium III at forlænge den recidivfri periode og overlevelsestid signifikant (16).

II TNM KLASSIFIKATION

II,1

Det skal understreges, at den i denne protokol anvendte T klassifikation (se pkt. IV,1 og V,1,3) er baseret på resultatet af den samlede makroskopiske og mikroskopiske histopatologiske undersøgelse. N klassifikationen er alene baseret på histologiske kriterier.

III FORMÅLET MED UNDERSØGELSEN

- III,1 Formålet med denne undersøgelse er hos præmenopausale og menopausale patienter med høj recidivrisiko at vurdere effekten af postoperativ stråleterapi suppleret med langvarig adjuverende immunterapi eller kemoterapi bedømt ved:
- A. Længden af det sygdomsfrie interval
 - B. Bivirkninger

IV RESUMÉ AF UNDERSØGELSEN

- IV,1 I denne undersøgelse vil man hos præmenopausale og menopausale patienter med primær operabel cancer mammae med stor recidivrisiko sammenligne længden af det sygdomsfrie interval efter følgende behandlingsregimer:

Regime I

Operation + strålebehandling

Regime II

Operation + strålebehandling + immunterapi med levamisol

Regime III

Operation + strålebehandling + kemoterapi med endoxan

Regime IV

- Operation + strålebehandling + kemoterapi med endoxan, metotrexat og 5-fluorouracil.

Patienter som indgår i undersøgelsen, er sådanne med tumorer > 5 cm, eller tumorer af enhver størrelse med klinisk indvækst i costae eller intercostalmuskulatur eller med histologisk påviselig indvækst i hud eller muskulatur, eller med histologisk påviselig gennemvækst af profunde resektionsflade, eller metastasering til aksillens lymfeknuder.

- IV,2 Efter operationen (total mastektomi og nedre aksil-dissektion) og efterfølgende histopatologiske undersøgelse (se DBCG Kirurgi-Patologi) skal patienten gennemgå m.h.p. metastaserende sygdom. (se pkt. V,2,1).

Patienter uden metastaser randomiseres herefter til 1 af 4 behandlingsregimer, som er anført under pkt. IV,1.

- IV,3 Postoperativ strålebehandling skal starte 2-4 uger efter operationen. (Se DBCG. Postoperativ strålebehandling).
- IV,4 Den medikamentelle behandling skal starte 2-4 uger efter operationen og skal fortsætte i 1 år eller til tegn på lokalt recidiv eller metastaserende sygdom eller til bivirkninger som kræver seponering.
- IV,5 Hvis stråleterapi og/eller den medikamentelle behandling p.g.a. postoperative komplikationer eller af andre grunde starter senere end 4 uger efter operationen, fortsætter patienten behandlingen ifølge protokollen, men resultaterne vil blive analyseret særskilt.

V PATIENTUDVÆLGELSE

- V,1 Følgende kriterier må være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:
- V,1,1 Der skal være foretaget total mastektomi og nedre aksildissektion i henhold til DBCG's kirurgiske vejledning.
- V,1,2 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til DBCG's patologiske vejledning.
(se også pkt. II).
- V,1,3 I henhold til V,1,1 og V,1,2 skal tumor være af følgende kliniske klassifikation: > 5 cm eller af enhver størrelse med indvækst i costae eller intercostalmuskulatur eller af enhver størrelse med følgende histologisk klassifikation: indvækst i hud eller gennemvækst af profunde resektionsflade eller indvækst i tværstribet muskulatur svarende til den profunde resektionsflade eller metastasering til aksillens lymfeknuder.
- V,1,4 Patienten skal være præmenopausal eller menopausal. Præmenopausale er patienter med menstruation indenfor det sidste år. Menopausale er patienter med normal menøstasi indenfor de sidste 5 år, eller hysterectomeret og/eller oophorectomeret og ikke over 55 år, eller med fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling og ikke over 55 år.
- V,1,5 Patientens accept af behandlingen efter at være orienteret om denne (detaillerede oplysninger om bivirkninger

kan først gives efter randomisering er foretaget).

V,2 Følgende kriterier udelukker at patienten kan indgå i undersøgelsen:

V,2,1 Tegn på metastatisk sygdom bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knoglescanning er abnorm, skal foretages røntgenundersøge- se evt. tomografi af pågældende region. Resultatet af denne/ disse undersøgelser vil være afgørende for klassifikationen).

V,2,2 Anden tidligere malign sygdom bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri insitu.

V,2,3 Bilateral cancer mammae.

V,2,4 Anden malign mammatumor end carcinom. (Mammasarkomer indgår i det specielle mamma-sarkom projekt).

V,2,5 Tidligere kirurgisk behandling, stråleterapi, kemoterapi eller endokrin terapi for cancer mammae inkl. præoperativ stråleterapi.

V,2,6 Graviditet. (Behandling af disse patienter må individualiseres)

V,2,7 Tegn på rheumatoid artrit (se pkt. IX,3,1).

V,2,8 Patienter med biopsi eller tumorektomi mere end 2 uger før total mastektomi indgår, men resultaterne fra denne patient- gruppe vil blive analyseret særskilt.

VI RANDOMISERING

VI,1 Patienterne, som opfylder kriterierne for at indgå i under- søgelsen i henhold til V,1 og V,2 randomiseres (lukket kuvert- system, tilfældig talrække) til 1 af 4 behandlingsregimer, regime I, II, III, IV.

Hver strålebehandlingsafdeling vil fra sekretariatet have modtaget nummererede randomiseringskuverter. På det tidspunkt efter operation, hvor det er afgjort, at patienten kan indgå i undersøgelsen, trækkes næste kuvert i rækken. Kuverten inde- holder et kort med påskriften DBCG 77-lb, regime I, regime II, regime III eller regime IV.

Samtidig med randomiseringen udfyldes et On Study Card 2, som snarest muligt fremsendes til sekretariatet.

Hvis patienten efter randomisering ikke ønsker at deltage (jf. V,1,5) fortsætter patienten i det pågældende regime med dosis på 0 (jf. pkt. IX,4).

VII BEHANDLINGSREGIMER

- VII,1 Behandlingsdoser i regime III og IV beregnes på basis af overfladen på tidspunktet for behandlingens start. Normogram til beregning af overfladen på basis af vægt og højde er anført pkt. XVI.
- VII,1,1 Regime I
Strålebehandling
+ kontrol.
Efter 48 uger overgår patienten til observationsfase (se pkt. XIII,2,3)
Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operation (se også pkt. IV,5).
- VII,1,2 Regime II
Strålebehandling
+ tabl. levamisol, 2,5 mg pr. kg legemsvægt daglig dag 1 og 2 i hver behandlingsserie.
Hver behandlingsserie er på 7 dage og ny serie starter på dag 8. Der gives ialt 48 serier, hvorefter patienten overgår til observationsfase (se pkt. XIII,2,3).
Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operation (se også pkt. IV,4 og IV,5).
Samlet dagsdosis afrundes til nærmeste dosis delelig med 50, og indtages som 2 doser (morgen og aften). Hvis antallet af tabletter bliver ulige, indtages den største dosis om aften.
- VII,1,3 Regime III
Strålebehandling
+ tabl. cyclophosphamid 130 mg per m^2 daglig, dag 1-14 i hver behandlingsserie.
Hver serie er på 28 dage og ny serie starter dag 29. Der gives ialt 12 serier, hvorefter patienten overgår til observationsfase (se pkt. XIII,2,3).
Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operation (se også pkt. IV,4 og IV,5).
Samlede dagsdosis afrundes til nærmeste dosis delelig med 50 og indtages som en enkelt dosis (aften).
- VII,1,4 Regime IV
Strålebehandling
+ tabl. cyclophosphamid 80 mg per m^2 dag 1-14 i hver behandlingsserie
+ inj. methotrexate 30 mg per m^2 i.v. dag 1 og 8 i hver behandlingsserie
+ inj. 5-fluorouracil 500 mg per m^2 i.v. dag 1 og 8 i hver behandlingsserie.

Hver behandlingsserie er på 23 dage, og ny serie starter dag 29. Der gives ialt 12 serier, hvorefter patienten overgår til observationsfase (se pkt. XIII,2,3)

Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operation (se pkt. IV,4 og IV,5).

Samlet dagsdosis af cyclophosphamid afrundes til nærmeste dosis delelig med 50 og indtages som en enkelt-dosis (aften).

Enkeltdosis af metotrexat afrundes til nærmeste dosis delelig med 5.

Enkeltdosis af 5-fluorouracil afrundes til nærmeste dosis delelig med 50.

VIII MEDIKAMENTER, DOSERINGSFORM

- VIII,1 Levamisol, tabletter á 50 mg.
- VIII,2 Cyclophosphamid, tabletter á 50 mg.
- VIII,3 5-fluorouracil, vandig opløsning i ampuller på 5 ml med 50 mg per ml. Injiceres direkte i.v.
- VIII,4 Methotrexate, tørstof i hætteglas med 50 mg. Opløses i 10 ml isotonisk NaCl (5 mg methotrexat per ml). Injiceres direkte i.v. umiddelbart før eller efter 5-fluorouracil gennem samme kanyle (Butterfly eller lign.).

IX DOSISMODIFIKATIONER, BIVIRKNINGER

- IX,1 Dosis af endoxan, 5-fluorouracil og metotrexat reguleres efter de hæmatologiske værdier i henhold til følgende:

Hæmatologisk toksicitet		relativ dosis
grad 0	leucocytter >4000/ μ l)
	og/eller thrombocytter >100.000/ μ l) 100%
grad I	leukocytter 2500-4000/ μ l)
	og/eller thrombocytter 75000-100.000)	50%

	leukocytter < 2500/ μ l)	
grad II	og/eller)	0%
	trombocytter < 75000/ μ l)	
	leukocytter < 1500/ μ l)	
grad III	og/eller)	0%
	trombocytter < 50000/ μ l)	

IX,2 Øvrige bivirkninger.

IX,2,1 Cyclophosphamid giver ofte midlertidig håraffald. Patienten skal orienteres om denne mulige bivirkning.

IX,2,2 Kvalme og opkastninger optræder hos ca. 50% af patienterne, som får 5-fluorouracil, som regel 1-4 timer efter stoffet er givet. Disse symptomer indikerer sædvanligvis ikke dosisreduktion og symptomerne kan som regel behandles med phenothiaziner f. eks. i form af klorpromazin-stikpiller eller med torecan.

IX,2,3 5-fluorouracil og metotrexat kan fremkalde stomatit. Forekomst af dette symptom indikerer midlertidig afbrydelse af behandlingen med disse cytostatika. Ved genoptagelse af behandlingen reduceres dosis med 25%.

IX,2,4 Pharyngit og oesophagit med dysfagi kan også optræde hos patienter, som får 5-fluorouracil og metotrexat. Også disse symptomer indikerer midlertidig afbrydelse af behandlingen. Ved genoptagelse af behandlingen reduceres dosis med 25%.

IX,2,5 5-fluorouracil og metotrexat kan fremkalde diaré, som kan forudgå stomatitten. Symptomet indikerer midlertidig afbrydelse af behandlingen. Ved genoptagelse af behandlingen reduceres dosis med 25%.

Cyclophosphamid kan i sjældne tilfælde fremkalde hæmaturi (som regel forudgået af dysuri). Dysuri indikerer ikke afbrydelse af endoxanbehandlingen. Hæmaturi kræver seponering af endoxan, og såvidt muligt cystoskopi for at få afgjort, om det drejer sig om hæmorrhagisk cystit. Hvis dette bekræftes, må behandlingen med endoxan seponeres varigt. Det er væsentligt under

erlemlerbehandlingen at opfordre patienten til rigelig
generel væskeindtagelse, idet høj diurese nedsætter risikoen
for udvikling af hæmorrhagisk cystitis.

III,2,7 Høstetrest må ikke gives, hvis se-kreatinin overstiger
våre normalværdi.

IX,2,8 Bivirkninger ved levamisolbehandling er sjældne og
seponering kun nødvendig hos 2-3% af patienterne.
De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale symptomer
(smagsforstyrrelser, kvalme, brændende fornemmelse i epi-
gastriet), febrilia, exanther, og transitorisk granulocytopeni.

IX,3 Bemærkninger vedr. hæmatologisk toksicitet ved de
enkelte regimer.

IX,3,1 Angående regime II (levamisol).
Levamisol har normalt ingen hæmatologisk toksicitet. I
sjældne tilfælde kan der dog hos særligt disponerede in-
divider optræde granulocytopeni, formentlig som en toksisk-
allergisk reaktion. Granulocytopenien, der kan optræde på
alle tidspunkter af behandlingen, er altid reversibel, og
svinder spontant i løbet af 1-2 uger efter seponering af
levamisol. Hovedparten af de observerede tilfælde er set
hos patienter med rheumatoid artrit, hvor komplikationen
dog højst optræder hos nogle få procent. Patienter med
rheumatoid artrit må derfor ikke indgå i undersøgelsen
(se pkt. V,2,8). Alle patienter, der behandles med levamisol,
skal instrueres i at søge læge ved symptomer på granulocyto-
peni, og der skal da straks foretages leucocyt- og differen-
tialtælling.

Såfremt der under behandling med levamisol optræder
leucocytstal under 2500 med $> 50\%$ lymfocytære celler, indicerer
dette varig seponering af medikamentet.

Exanther udløst af levamisolbehandling indicerer ligeledes
varig seponering.

Ved optræden af de øvrige bivirkninger skal dosis redu-
ceres til 50%. Såfremt der herefter fortsat er bivirkninger
må behandlingen varigt seponeres. Såfremt bivirkningerne
ophører efter dosisreduktion, øges dosis igen i løbet af de
næste behandlingsserier.

IX,3,2

Angående regime III. (cyclophosphamid).

Såfremt der ved start på en behandlingsserie er hæmatologisk toksicitet grad I gives 50% dosis.

Såfremt der ved start på en behandlingsserie er hæmatologisk toksicitet grad II-III, skal leukocytter og trombocytter kontrolleres ugentlig til stigning på mindst 1 grad i henhold til punkt IX,1. Ny behandlingsserie gives først når værdierne er normale (leukocytter over 4000/ μ l, trombocytter over 100.000/ μ l). Hvis en planlagt behandlingsserie af denne grund må udsættes mere end 14 dage, springes den pågældende serie over (men betragtes som givet med dosis på 0 mg).

Hvis den hæmatologiske toksicitet har været grad III gives i næste planlagte serier kun 50% dosis, uanset om værdierne da er normale.

IX,3,3

Angående regime IV. (cyclophosphamid + metotrexat + 5-fluorouracil).

Såfremt der på dag 1 i en behandlingsserie er hæmatologisk toksicitet grad II-III i henhold til pkt. IX,1, skal leukocytter og trombocytter kontrolleres ugentlig indtil stigning på mindst 1 grad. Ny behandlingsserie startes først, når værdierne er normale (leukocytter over 4000/ μ l, trombocytter over 100.000/ μ l). Hvis en planlagt behandlingsserie af denne grund må udsættes mere end 14 dage springes den pågældende serie over (men betragtes som givet med dosis på 0 mg).

Hvis den hæmatologiske toksicitet har været grad III gives i næste planlagte serie 50% dosis uanset om værdierne da er normale.

Såfremt der på dag 8 i en planlagt behandlingsserie er hæmatologisk toksicitet grad 0-1 doseres i henhold til pkt. IX,1. Ved hæmatologisk toksicitet grad II-III seponeres den sidste del af serien (men betragtes som givet med dosis på 0 mg). Hvis den hæmatologiske toksicitet på dag 8 er grad III, skal leukocytter og trombocytter kontrolleres ugentlig indtil stigning på mindst 1 grad.

Hvis den hæmatologiske toksicitet på dag 8 er grad III, gives i den næste planlagte behandlingsserie kun 50% dosis uanset at værdierne på dette tidspunkt er normale.

IX,4 Såfremt en behandling på grund af bivirkninger eller andre forhold må varigt seponeres, skal patienten fortsætte i det pågældende regime med dosis på 0.

X BEHANDLINGSVARIGHED

X,1 Den medikamentelle behandling ophører efter 1 år, eller hvis der forinden opstår lokalt recidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der forinden opstår bivirkninger, som indicerer varig seponering af behandlingen.

X,2 Ved ophør med behandlingen efter 1 år eller forinden på grund af bivirkninger eller andre forhold, som kræver varig seponering, overgår patienten til fortsat observation (se også pkt. IX,4).

X,3 Ved ophør med behandlingen før 1 år på grund af lokalt recidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen, behandles patienten efter de lokalt gældende retningslinier (som om muligt er led i kooperative undersøgelser).

XI REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

XI,1 Ved hver kontrol registreres følgende bivirkninger:

- A. Træthed.
- B. Kvalme og opkastninger.
- C. Diaré.
- D. Infektioner.
- E. Blødningstendens.
- F. Slimhindeaffektioner.
- G. Urologiske.
- H. Andre (specificeres).
- I. Menstruationsforhold.
- J. Håraffald.

Bivirkning A-H gradueres som følger:

0 = ingen, 1 = let, 2 = moderat, 3 = svær, 4 = livstruende.

Bilkrøbing 1 gradueres som følger:

- 0 = normale menstruationsforløb, 1 = menorrhagia
- 2 = oligomenorrhoea (≤ 1 m) forøgelse af intervaller),
- 3 = oligomenorrhoea (1-2 m) forøgelse af intervaller),
- 4 = amenorrhoea.

Bilkrøbing 2 gradueres som følger:

- 1 = ingen bivirkning, 1 = let til moderat hårfald, som ikke kræver paryk, 2 = svær til total hårfald, som kræver paryk.

XII ANAMNESTISKE OPLYSNINGER

XII,1 Ved patientens indgang i undersøgelsen skal foreligge følgende anamnesticke oplysninger:

- A. Dato for første symptom.
- B. Dato for første lægebesøg.
- C. Tilfældigt fund ved lægebesøg.
- D. Gynækologiske (antal graviditeter, antal fødsler, antal børn ammet. Menopausestatus).
- E. Tidligere benign mammalidelse.

Disse anamnesticke oplysninger indføres på mamma-skemaet. (se pkt. XIV,1).

XIII OBJEKTIVE UNDERSØGELSESPARAMETRE

XIII,1 Undersøgelingsprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og thrombocytter.
- C. Differentialtælling.
- D. Bilirubin, alkalisk fosfatase, GOT, se-calcium, kreatinin.
- E. Urin for blod.
- F. Røntgen af thorax.
- G. Knoglescintigrafi.
- H. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A,B,C,D,E,F: Obligatoriske

Pkt. G: Ønskelig, men ikke obligatorisk.

Pkt. H: På afdelinger, som har mulighed for at foretage

knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet und-
lades. Dog skal i disse tilfælde foretages røntgenunder-
søgelse overensende til eventuelle scintigrafiske abnorme fund
(se også pkt. V,2,1).

- XIII,2 Tidspunkter for undersøgelserne.
- XIII,2,1 Før operation: Pkt. A (resultatet indføres i mamma-
skema (se pkt. XIV,3)).
- XIII,2,2 Efter operation og før start på videre behandling:
Pkt. A,B,D,F,G,(H). Regime I og II endvidere pkt. C.
Regime III og IV endvidere pkt. E.
- XIII,2,3 Under den et-årige (0-1 år) behandlingsfase/kontrollfase
gentages følgende undersøgelser med følgende intervaller:
- Regime I: pkt. A,B hver 3. måned
pkt. C,D,F,G (H) hver 6. måned
- Regime II: pkt. A,B,D hver 3. måned
pkt. C,F,G, (H) hver 6.måned
- Regime III: pkt. A hver 3. måned
pkt. B hver 1 måned
pkt. D,E,F,G, (H) hver 6. måned
- Regime IV: pkt. A hver 3. måned
pkt. B dag 1 og 8 i hver behandlingsserie
pkt. D,E,F,G, (H) hver 6. måned.
- XIII,2,4 Under den senere observationsfase (år 2-10) gentages
følgende undersøgelser med følgende intervaller:
- Pkt. A: 2. år efter 3,6 og 12 måneder
3. år hver 6. måned
4. år hver 6. måned
5. år hver 6. måned
herefter årligt i 5 år.
- Pkt. F: 2. år hver 6. måned
3. år hver 12. måned
4. år hver 12. måned
5. år hver 12. måned
hvorefter kontrol ophører.

- IV SKEMAER TIL DATAREGISTRERING OG DATAINDBERETNING TIL DBCG
- XIV,1 Mammaskema.
Mammaskemaets pkt. A udfyldes før biopsi eller operativ behandling af enhver patient med tumor mammae. Hvis tumor er malign udfyldes også pkt. B og C. Hvis tumor er malign, fremsendes kopi af mammaskemaet sammen med patologiskemaet til DBCG, sekretariatet.
- XIV,2 Patologiskema.
Kirurgisk afdeling skal i tilslutning til operationen udfylde rubrikken: makroskopisk undersøgelse. Skemaet sendes sammen med præparatet til patologisk-anatomisk afdeling. Patologisk-anatomisk afdeling skal udfylde rubrikken: mikroskopisk undersøgelse, og returnere originalen plus en kopi til kirurgisk afdeling. Kirurgisk afdeling fremsender kopien sammen med kopi af mammaskemaet til DBCG, sekretariatet.
Såfremt det ønskes kan kirurgisk afdeling viderebringe en kopi til den afdeling, som senere skal kontrollere og viderebehandle patienten.
- XIV,3 On Study Card 2.
On Study Card 2 findes i randomiseringskuverterne. Udfyldes i tilslutning til randomisering og sendes til DBCG.
- XIV,4 Off Study Card.
Udfyldes ved patientens udgang af undersøgelsen. Sendes sammen med sidste Flow Sheet til DBCG.
- XIV,5 Flow Sheets.
Første år efter operationen arbejdes med 2 forskellige slags flow sheets: Journal Flow Sheets nr. 1 og DBCG Flow Sheet. Journal Flow Sheets: Disse kan som journal bilag anvendes som afdelingens undersøgelsesskema og registreringskema.
Journal Flow Sheet nr. 1 dækker første år efter operationen. I regime III og IV er Flow Sheet nr. 1 delt op i 4 (1,1; 1,2; 1,3; 1,4), som hver dækker et kvartal.
DBCG Flow Sheets. På disse indberettes behandling og undersøgelsesresultater til DBCG. Det første år efter operation skal indberetning ske hver 6. måned (for regime III og IV dog kvartalsvis).
Indberetning kan evt. ske ved fremsendelse af fotokopi af den udfyldte bagside af Journal Flow Sheet (i så fald skal

patientens CPR.nr. anføres på fotokopien).

Andet til tiende år efter operation arbejdes med eet skema: Journal/DBCG Flow Sheet nr. 2.

Journal/DBCG Flow Sheet nr. 2 kan som journalbilag anvendes som afdelingens undersøgelsesskema og registrerings-skema. Ved indberetning, som skal ske een gang årligt, sendes en kopi af den aktuelle del af skemaet (evt. fotokopi af hele skemaet) til DBCG.

XIV,6

Strålebehandlingsskema 1.

Udfyldes af de afdelinger, som varetager postoperativ højvoltagestrålebehandling. Originalen forbliver i journalen. Kopi fremsendes senest 4 uger efter afsluttet strålebehandling.

DBCG' s adresse: Sekretariatet, Finseninstitutet
Strandboulevarden 49, 2100 København Ø.

XV ETIK

Ved patientens første besøg i afdelingen orienteres denne om, at mastektomien er foretaget på grund af en ondartet knude i brystet. Hvis patienten spørger om det drejer sig om kræft eller cancer bekræftes dette.

Patienter som indgår i protokol 77-1b, orienteres om at knuden var af en type, som kan recidivere, men hvor vi ved, at der er gavn af efterbehandling i form af strålebehandling.

Ad cyklofosfamid og kombinationen cyklofosfamid + metotrexat + 5-fluoro-uracil.

Hos nogle optræder der midlertidig subjektive og objektive bivirkninger (se protokol). Det er ikke muligt på forhånd at sige, hvem der vil få bivirkninger. Ved betydelige bivirkninger vil dosis blive reduceret.

Ang. alopeci: Hos de fleste alene midlertidig lettere fældning af håret. Hos nogen mere udtalt med midlertidigt behov for paryk.

Såfremt patienten ønsker yderligere orientering om virkningen af de forskellige behandlinger, kan orienteres om følgende:

Ad tabl. levamisol:

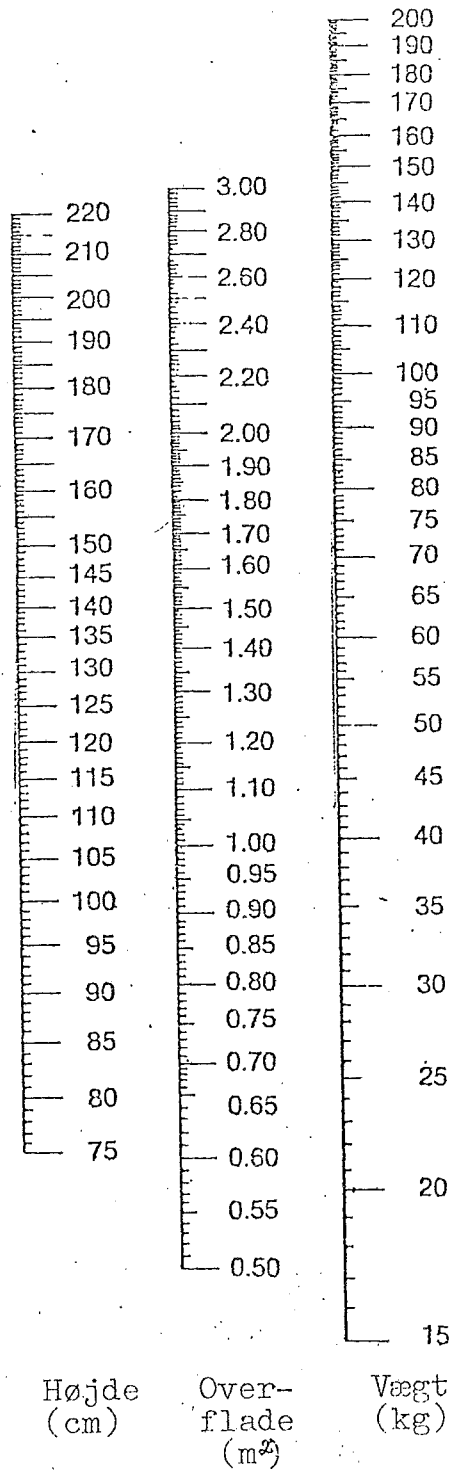
Kan måske virke recidivhæmmende ved at påvirke immunapparatet.

Ad cyklofosfamid og kombinationen cyklofosfamid + metotrexat + 5-fluoro-uracil.

Kan muligvis virke recidivhæmmende gennem en celledræbende virkning på unormale celler.

Såfremt patienten måtte ønske yderligere orientering om, hvorfor vi har valgt netop den pågældende behandling, orienteres denne om, at dette er sket ved en bestemt videnskabelig metode, hvorved udvælgelsen til den pågældende behandling er forudbestemt, og at vi ikke har haft nogen indflydelse herpå. Eventuelt omtales hele princippet i en randomiseret undersøgelse.

LVI NORMOGRAM TIL BEREGRNING AF LEGEMS-
OVERFLADE UDFRA HØJDE OG VÆGT.



XVII REFERENCCELISTE

1. Bonadonna, G., Brusamolino, E., Valagussa, P. et al.:
Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *New Engl. J. Med.* 294:405, 1976.
2. Bonadonna, G., Rossi A., Pinuccia, V. et al: The CMF program for operable breast cancer with positive axillary nodes. *Cancer Suppl.* 39:2904, 1977
3. Brincker, H.: Levamisol-immunoterapi for hvermand? *Ugeskr.Læg.* 139:517,1977.
4. Chirigos, M.A., Colsky, J., Humphreys, S.R., et al.: Evaluation of Surgery and Chemotherapy in the Treatment of Mouse Mammary Adenocarcinoma 755. *Cancer Chemother. Rep.* 22:49, 1962.
5. Fisher, B., Slack, N.H., Bross, D.J. et al., Cancer of the Breast: Size of Neoplasm and Prognosis. *Cancer* 24: 1071, 1969.
6. Fisher, B., Slack, N.H., Cavanaugh, P.J., Garduer, B. and Ravdin, R.G.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer. Results of the NSABP clinical trial. *Ann. Surg.* 172:711, 1970.
7. Fisher, B., Carbone, P., Economon, S.G. et al.: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *New Engl. J. Med.* 292: 117, 1975.
8. Harvey, H.D. and Auchincloss, H., Metastases to Lymph Nodes from Carcinomas that were Arrested. *Cancer* 21:684, 1968.
9. Høst, H. and Breunhovd, I.O.: Combined Surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I. The effect of ortho-voltage radiation. *Acta Radiol.* 14:25, 1975

10. Kato, S. and Johansen, H.: Simple versus radical mastectomy in primary breast cancer, pag. 93 in Prognostic factors in breast cancer. Eds.: Forrest A.P.W. and Kunkler, P.R. Edinburgh, London. Livingstone Ltd. 1968.
11. Lester, J.W., H.R., Mayo, J.P., Simpson-Herren, L., et al.: Success and Failure in the Treatment of Solid Tumors. II. Kinetic Parameters and "Cell Cure" of Moderately Advanced Carcinoma 755. Cancer Chemother, Rep. Part 1, 53:169, 1969.
12. Martin, D.S. and Fugmann, R.A.: Clinical Implications of the Interrelationship of Tumor Size and Chemotherapeutic Response. Ann. Surg. 151:97, 1960.
13. Martin, D.S., Fugmann, R.A. and Hayworth, P.: Surgery, Cancer Chemotherapy. Host Defense and Tumor Size. J. Natl. Cancer Inst. 29:317, 1962.
14. Horton, D.L.: Immunotherapy of cancer. Present status and future potential. Cancer 30:1647, 1972.
15. Report on an International Multicentre Trial supported by the Cancer Research Campaign: Management of early cancer of the breast. Brit. Med. J. 1:1035, 1976.
16. Rojas, A.F., Mickiewicz, E., Feierstein, J.H. et al.: Levamisole in advanced human breast cancer. Lancet 1:211, 1976.
17. Rozensweig, M. and Heuson, J-C.: Breast Cancer: Prognostic factors and clinical Evaluation, pag. 139-183 in Staguet, M.J.: Cancer Therapy: Prognostic Factors and Criteria of Response. Raven Press 1975.

18. Winper, H.E.; Seballe, Jr., P.M. and Wilson, W.S.:
Experimental Evaluation of Potential Anticancer Agents.
XIII. On the criteria and Kinetics Associated with
"Cureability" of Experimental Leukemia. Cancer Chemother.
Rep. 35:3, 1951.

19. Wilson, W.S., Griswold, D.P., Taston, Jr., W.R. et al.:
Experimental Evaluation of Potential Anticancer Agents.
XVII. Kinetics of Growth and Regression After Treatment
of Certain Solid Tumors. Cancer Chemother. Rep. 47:27,
1965.

Danish Breast Cancer Cooperative Group

D B C G

Protokol DBCG 77-1 c

Revideret juli 1978

Kirurgisk behandling efterfulgt af adjuverende stråle-
behandling og medikamentel behandling til postmenopau-
sale patienter med primær cancer mammae med høj recidiv-
risiko.

DBCG

Sekretariatet

Strandboulevarden 49

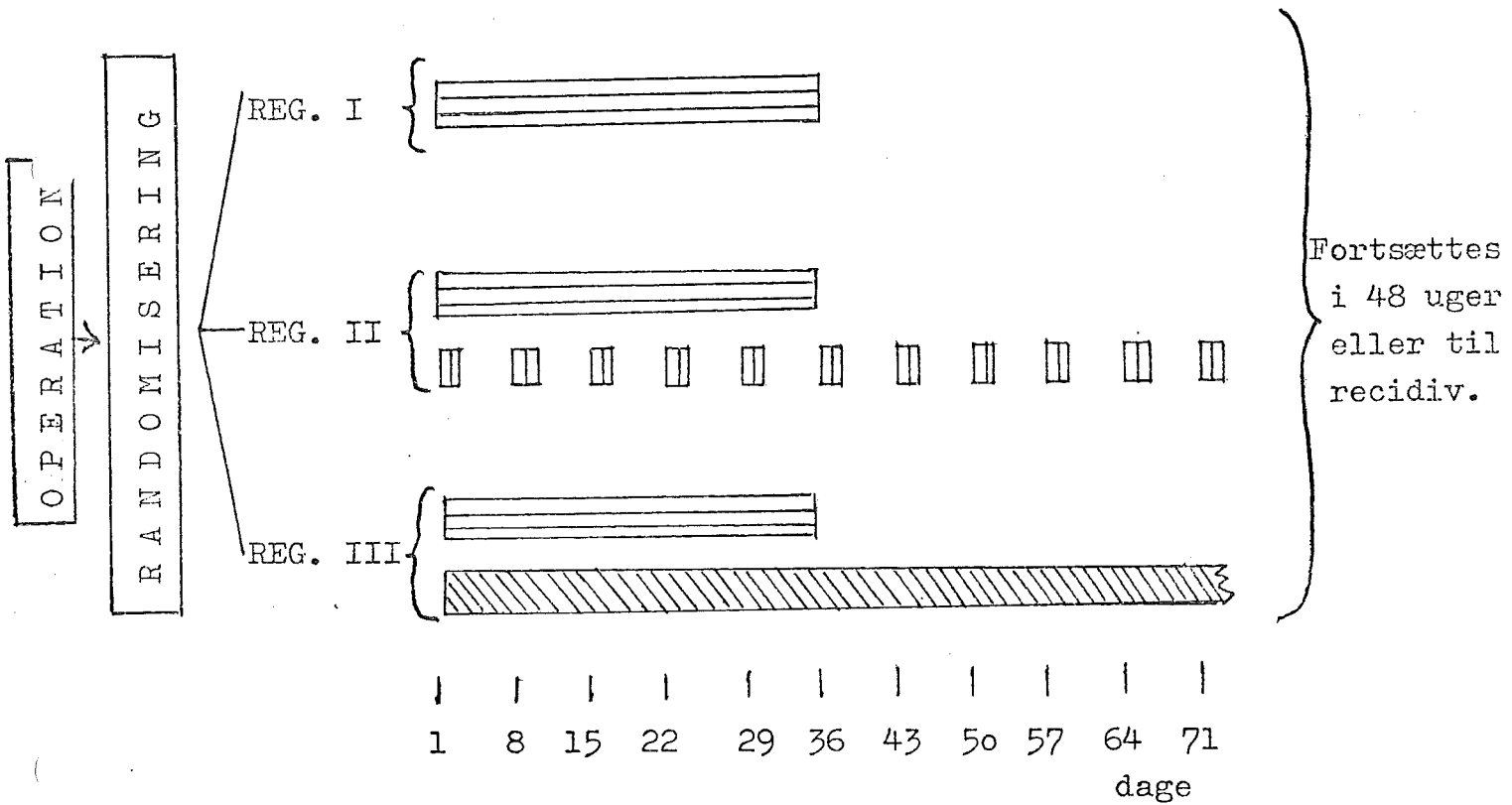
2100 København Ø.

Tlf. (01) 38 65 30

INDHOLD

	Skitse over behandlingsplan	side 1
I	Baggrund	side 2
II	TNM klassifikation	side 3
III	Formålet med undersøgelsen	side 3
IV	Resumé af undersøgelsen	side 3
V	Patientudvælgelse	side 4
VI	Randomisering	side 6
VII	Behandlingsregimer	side 6
VIII	Medikamenter, doseringsform	side 7
IX	Dosismodifikation, bivirkninger	side 7
X	Behandlingsvarighed	side 8
XI	Registrering af bivirkninger	side 8
XII	Anamnesticke oplysninger	side 9
XIII	Objektive undersøgelsesparametre	side 9
XIV	Skemaer til dataindsamling	side 10
XV	Etik	side 12
XVI	Referenceliste	side 13

SKITSE OVER BEHANDLINGSPLAN



☰ = strålebehandling

▮ = levamisol 2,5 mg/kg p.o. i 2 dage

▨ = nolvadex, 1 tabl. p.o. 3 gange daglig

I BAGGRUND

- I,1 Den vigtigste prognostiske faktor på tidspunktet for primær behandling af cancer mammae er aksilstatus med hensyn til antallet af metastatiske lymfeknuder (2, 4).
Det sygdomsfrie interval (tiden fra primær behandling til fremkomst af lokalt recidiv og/eller fjernmetastaser) er på tilsvarende vis afhængig af aksillens lymfeknudestatus (2, 4). Uden metastaser til aksillen er recidivraterne efter 1½, 5 og 10 år henholdsvis 5%, 21% og 24%. Med 1-3 involverede lymfekirtler er raterne henholdsvis 16%, 49% og 65% og med 4 eller flere metastatiske lymfekirtler i aksillen stiger raterne til henholdsvis 44%, 81% og 86%.
- I,2 Andre tumorkarakteristika, som er af prognostisk betydning ved primær cancer mammae, er tumors størrelse, udbredning til hud eller fascie, histologidifferentieringsgrad og muligvis immunologiske forhold (12).
- I,3 Den prognostiske betydning af forskellige biokemiske karakteristika ved tumor, som enzym- og hormonreceptorindhold er ikke klarlagt og større systematiske undersøgelser vedrørende betydningen af reaktive forandringer i tumor og de regionære lymfeknuder foreligger heller ikke.
- I,4 Med postoperativ strålebehandling nedsættes hyppigheden af lokalt recidiv (3, 5, 7, 10).
For stadium II tumorer er den lokale recidivfrekvens ca. 15% (5) og for tumorer med 1-3 og 4 eller flere involverede aksillymfekirtler hhv. ca. 25 og 30% (3). Supplerende lokalbehandling i form af postoperativ strålebehandling er derfor indiceret i disse tilfælde og fører til en reduktion i hyppigheden af lokalt recidiv med 50-70%.
- I,5 Endokrin behandling (østrogen eller antiøstrogen) til postmenopausale patienter med metastaserende cancer mammae fører til remission i ca. 35% af tilfældene, således at remissionsprocenten stiger med stigende alder (8, 13). Det er endvidere vist, at effekten i høj grad er korreleret til tumors østrogenreceptorindhold. For receptor positive tumorer er remissionsprocenten således ca. 60 og for receptor negative tumorer 5-10 (6). Ved valget mellem østrogen og antiøstrogen må sidstnævnte, p.g.a. de manglende eller meget beskedne bivirkninger, foretrækkes. Værdien af endokrin

adjuverende behandling til postmenopausale patienter med høj recidivrisiko er endnu ikke belyst.

I,6

Cancerpatienters immunrespons synes at være en vigtig faktor med hensyn til udvikling og progression af sygdommen. De patienter, som har et aktivt immunsystem, synes således at have en bedre prognose end patienter med dårligt fungerende immunsystem (9).

Levamisol, som har immunstimulerende egenskaber (1), er vist hos patienter med cancer mammae i stadium III at forlænge den recidivfri periode og overlevelsestid signifikant(11)

II TNM KLASSIFIKATION

II,1

Det skal understreges, at den i denne protokol anvendte T klassifikation (se pkt. IV,1 og V,1,3) er baseret på resultatet af den samlede makroskopiske og mikroskopiske histopatologiske undersøgelse. N klassifikationen er alene baseret på histologiske kriterier.

III FORMÅLET MED UNDERSØGELSEN

III,1

Formålet med denne undersøgelse er hos postmenopausale patienter med høj recidivrisiko at vurdere effekten af postoperativ stråleterapi suppleret med langvarig adjuverende immunterapi eller endokrin terapi bedømt ved:

- A. Længden af det sygdomsfrie interval.
- B. Bivirkninger.

IV RESUMÉ AF UNDERSØGELSEN

IV,1

I denne undersøgelse vil man hos postmenopausale patienter med primær operabel cancer mammae med stor recidivrisiko sammenligne længden af det sygdomsfrie interval efter følgende behandlingsregimer:

Regime I:

Operation + strålebehandling

Regime II:

Operation + strålebehandling + immunterapi med levamisol.

Regime III

Operation + strålebehandling + endokrin behandling med tamoxifen.

Patienter som indgår i undersøgelsen, er sådanne med tumorer > 5 cm, eller tumorer af enhver størrelse med klinisk indvækst i costae eller intercostalmuskulatur eller med histologisk påviselig indvækst i hud eller muskulatur, eller med histologisk påviselig gennemvækst af profunde resektionsflade, eller metastasering til aksillens lymfeknuder.

IV,2 Efter operationen (total mastektomi og nedre aksil-dissektion) og efterfølgende histopatologiske undersøgelse (se DBCG. Kirurgi-Pathologi) skal patienten gennemgås m.h.p. metastaserende sygdom (se pkt. V,2,1).

Patienter uden metastaser randomiseres herefter til 1 af 3 behandlingsregimer, som er anført under pkt. IV,1.

IV,3 Postoperativ strålebehandling skal starte 2-4 uger efter operationen (se DBCG: Postoperativ strålebehandling).

IV,4 Den medikamentelle behandling skal starte 2-4 uger efter operationen og skal fortsætte i 1 år eller til tegn på lokalt recidiv eller metastaserende sygdom eller til bivirkninger, som kræver seponering.

IV,5 Hvis stråleterapi og/eller den medikamentelle behandling p.g.a. postoperative komplikationer eller af andre grunde starter senere end 4 uger efter operationen, starter patienter behandlingen ifølge protokollen, men resultaterne vil blive analyseret særskilt.

V PATIENTUDVÆLGELSE

V,1 Følgende kriterier må være opfyldt for at patienten kan indgå i undersøgelsen:

V,1,1 Der skal være foretaget total mastektomi og nedre aksil-dissektion i henhold til DBCG' s kirurgiske vejledning.

V,1,2 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse i henhold til DBCG' s patologiske vejledning (se også pkt.II).

Januar 1980

ADDENDUM TIL PROTOKOL DBCG 77-1c

Som følge af ophør med levamisolbehandling (se DBCG's Informationsblad nr. 4) udgår følgende punkter af protokollen:

side 1 : levamisol regimet

side 3 : I,6

III,1: langvarig adjuverende immunterapi eller.....

IV,1 : nederste linie på siden

side 5 : V,2,6

side 6 : VI,1: regime II

VII,1,2

side 7 : VIII,1

IX,1 og IX,2

side 8 : XI,1: såvel levamisol som.....

side 9 : XIII,2,2: regime II

side 10: XIII,2,3: regime II

side 12: Ad tabl. levamisol

Dette addendum bedes vedlagt protokollen eller de pågældende afsnit i protokollen bedes slettet.

Med venlig hilsen

DBCG's sekretariat

- V,1,3 I henhold til V,1,1 og V,1,2 skal tumor være af følgende kliniske klassifikation: >5 cm eller af enhver størrelse med indvækst i costae eller intercostalmuskulatur eller af enhver størrelse med følgende histologiske klassifikation: indvækst i hud eller gennemvækst af profunde resektionsflade eller indvækst i tværstribet muskulatur svarende til den profunde resektionsflade eller metastasering til aksillens lymfeknuder.
- V,1,4 Patienterne skal være postmenopausale.
Postmenopausale er patienter
A. Med normal menostasi for mere end 5 år siden, eller
B. Hysterectomeret og/eller oophorectomeret og over 55 år ell
C. Med fortsat eller fornyet menstruation på cyklisk hormonbehandling og over 55 år.
- V,1,5 Patientens accept af behandlingen efter at være orienteret om denne (detaljerede oplysninger om bivirkninger kan først gives efter at randomisering er foretaget).
- V,2 Følgende kriterier udelukker at patienten kan indgå i undersøgelsen:
- V,2,1 Tegn på metastatisk sygdom bedømt ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax, knoglescintigrafi eller røntgenundersøgelse af columna + bækken. (Hvis knogle-scanning er abnorm, skal foretages røntgenundersøgelse evt. tomografi af pågældende region. Resultatet af denne/disse undersøgelser vil være afgørende for klassifikationen).
- V,2,2 Anden tidligere malign sygdom bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- V,2,3 Bilateral cancer mammae.
- V,2,4 Anden malign mammatumor end carcinom (Mamma-sarkomer indgår i det specielle mamma-sarkom projekt).
- V,2,5 Tidligere kirurgisk behandling, stråleterapi, kemoterapi eller endokrin terapi for cancer mammae inkl. præoperativ stråleterapi.
- V,2,6 Tegn på rheumatoid artrit (se pkt. IX,2).
- V,2,7 Patienter med biopsi eller tumorektomi mere end 2 uger før total mastektomi indgår, men resultaterne fra denne patientgruppe vil blive analyseret særskilt.

VI RANDOMISERING

VI,1

Patienterne, som opfylder kriterierne for at indgå i undersøgelsen i henhold til V,1 og V,2 randomiseres (lukket kuverts-system, tilfældig talrække) til 1 af 3 behandlingsregimer, regime I, II, III.

Hver strålebehandlingsafdeling vil fra sekretariatet have modtaget nummererede randomiseringskuverter. På det tidspunkt efter operationen, hvor det er afgjort, at patienten kan indgå i undersøgelsen, trækkes næste kuvert i rækken. Kuverten indeholder et kort med påskriften DBCG 77-1c, regime I, regime II eller regime III.

Samtidig med randomisering udfyldes et On Study Card 2, som snarest muligt fremsendes til sekretariatet. Hvis patienten efter randomisering ikke ønsker at deltage (jf. V,1,5) fortsætter patienten i det pågældende regime med dosis på 0 (jf. pkt. IX,4).

VII BEHANDLINGSREGIMER

VII,1

Regime I.

Strålebehandling

+ kontrol.

Efter 48 uger overgår patienten til observationsfase (se pkt. XIII,2,3)

Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operation (se også pkt. IV,5).

VII,1,2

Regime II.

Strålebehandling

+ tabl. levamisol, 2,5 mg pr. kg. legemsvægt daglig på 2 på hinanden følgende dage i hver uge, ialt 48 uger, hvorefter patienten overgår til observationsfase (se pkt. XIII,2,3)

Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operationen (se også pkt. IV,4 og IV,5).

Samlet dagsdosis afrundes til nærmeste dosis delelig med 50 og indtages som 2 doser (morgen og aften). Hvis antallet af tabletter bliver ulige, indtages den største dosis om aften

VII,1,3

Regime III

Strålebehandling

+ tabl. tamoxifen (nolvadex), 1 tablet (10 mg) 3 gange daglig (morgen, middag, aften) i 48 uger, hvorefter patienten overgår til observationsfase (se pkt. XIII,2,3).

Behandlingen skal starte 2-4 uger efter operationen (se også pkt. IV,4 og IV,5).

VIII MEDIKAMENTER, DOSERINGSFORM

- VIII,1 Levamisol, tabletter á 50 mg.
VIII,2 Nolvadex, tabletter á 10 mg.

IX DOSISMODIFIKATION, BIVIRKNINGER

IX,1 Bivirkninger ved levamisolbehandling er sjældne og seponering kun nødvendig hos 2-3% af patienterne.

De hyppigste bivirkninger er gastrointestinale symptomer (smagsforstyrrelser, kvalme, brændende fornemmelse i epigastriet), febrilia, exanthen og transitorisk granulocytopeni.

IX,2 Angående regime II (levamisol).

Levamisol har normalt ingen hæmatologisk toksicitet. I sjældne tilfælde kan der dog hos særligt disponerede individer optræde granulocytopeni, formentlig som en toksisk-allergisk reaktion. Granulocytopenien, der kan optræde på alle tidspunkter af behandlingen, er altid reversibel, og svinder spontant i løbet af 1-2 uger efter seponering af levamisol. Hovedparten af de observerede tilfælde er set hos patienter med rheumatoid artrit, hvor komplikationen dog højst optræder hos nogle få procent. Patienter med rheumatoid artrit må derfor ikke indgå i undersøgelsen (se pkt. V,2,7). Alle patienter, der behandles med levamisol, skal instrueres i at søge læge ved symptomer på granulocytopeni, og der skal da straks foretages leukocyt- og differentialtælling.

Såfremt der under behandling med levamisol optræder leukocytstal under 2500 med > 50% lymfocytære celler, indicerer dette varig seponering af medikamentet.

Exanthen udløst af levamisolbehandling indicerer ligeledes varig seponering.

Ved optræden af de øvrige bivirkninger skal dosis reduceres med 50%. Såfremt der herefter fortsat er bivirkninger må behandlingen varigt seponeres. Såfremt bivirkningerne ophører efter dosisreduktion, øges dosis igen i løbet af de næste behandlingsserier.

IX,3 Nolvadex kan i meget sjældne tilfælde fremkalde kvalme, lægkramper, tørhed i øjne og mund. Disse symptomer kræver ikke dosisreduktion og vil som regel forsvinde ved fortsat behandling. Endvidere ses i meget sjældne tilfælde forbigående let trombopeni, som svinder spontant og ikke kræver dosisreduktion.

IX,4 Såfremt en behandling på grund af bivirkninger eller andre forhold må varigt seponeres, skal patienten fortsætte i det pågældende regime med dosis på 0.

X BEHANDLINGSVARIGHED

X,1 Den medikamentelle behandling ophører efter 1 år, eller hvis der forinden opstår lokalt recidiv eller fjernmetastaser, eller hvis der forinden opstår bivirkninger, som indikerer varig seponering af behandlingen.

X,2 Ved ophør med behandlingen efter 1 år eller forinden p.g.a. bivirkninger eller andre forhold, som kræver varig seponering, overgår patienten til fortsat observation (se også pkt. IX,4).

X,3 Ved ophør med behandlingen før 1 år p.g.a. lokalt recidiv eller fjernmetastaser eller ved recidiv under observationsfasen, behandles patienten efter de lokalt gældende retningslinier (som om muligt er led i kooperative undersøgelser).

XI REGISTRERING AF BIVIRKNINGER

XI,1 Ved hver kontrol registreres følgende bivirkninger:

- A. Træthed.
- B. Gastrointestinale.
- C. Kardiopulmonale.
- D. Urologiske.
- E. Gynækologiske.
- F. Hud/slimhindeaffektationer.
- G. Andre.

Da bivirkninger til såvel Levamisol som Tamoxifen synes at optræde meget sjældent og kun lidt udtalte, bør samtlige

bivirkninger specificeres.

Bivirkninger gradueres som følger:

0 = ingen, 1 = let, 2 = moderat, 3 = svær, 4 = livstruende.

XII ANAMNESTISKE OPLYSNINGER

XII,1

Ved patientens indgang i undersøgelsen skal foreligge følgende anamnestiske oplysninger:

- A. Dato for første symptom.
- B. Dato for første lægebesøg.
- C. Tilfældigt fund ved lægebesøg.
- D. Gynækologiske (antal graviditeter, antal fødsler, antal børn ammet. Menopausestatus).
- E. Tidligere benign mammalidelse.

Disse anamnestiske oplysninger indføres på mamma-skemaet (se pkt. XIV,1).

XIII OBJEKTIVE UNDERSØGELSESPARAMETRE.

XIII,1

Undersøgelingsprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter
- C. Differentialtælling.
- D. Bilirubin, alkalisk fosfatase, GOT, se-calcium, kreatinin
- E. Røntgen af thorax.
- F. Knoglescintigrafi.
- G. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.

Pkt. A, B, C, D og E: Obligatoriske.

Pkt. F: Ønskelig, men ikke obligatorisk.

Pkt. G: På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af skelet undlades, dog skal i disse tilfælde foretages røntgenundersøgelse svarende til eventuelle scintigrafiske abnorme fund (se også pkt. V,2,1).

XIII,2

Tidspunkter for undersøgelserne.

XIII,2,1

Før operation: Pkt. A (resultatet indføres i mamma-skema (se pkt. XIV,1)).

XIII,2,2

Efter operation og før start på videre behandling
Pkt. A,B,D,E,F, (G). Regime I og II Endvidere pkt.C.

XIII,2,3

Under den et-årige (0-1 år) behandlingsfase/kontrolfase

Regime I: Pkt. A og B hver 3. måned
Pkt. C, D, E, F, (G) hver 6. måned.

Regime II: Pkt. A,B og D hver 3. måned
Pkt. C,E,F, (G) hver 6. måned.

Regime III: Pkt. A hver 3. måned.
Pkt. B,D,E,F, (G) hver 6. måned.

XIII,2,4

Under den senere observationsfase (2-10 år) gentages følgende undersøgelser med følgende intervaller:

Pkt. A: 2. år efter 3, 6 og 12 måneder
3. år hver 6. måned
4. år hver 6. måned
5. år hver 6. måned
herefter årligt i 5 år.

Pkt. E: 2. år hver 6. måned
3. år hver 12. måned
4. år hver 12. måned
5. år hver 12. måned
hvorefter kontrol ophører

XIV

SKEMAER TIL DATAREGISTRERING OG DATAINDBERETNING TIL DBCG

XIV,1

Mammaskema.

Mammaskemaets pkt. A udfyldes før biopsi eller operativ behandling af enhver patient med tumor mammae. Hvis tumor er malign udfyldes også pkt. B og C. Hvis tumor er malign, fremsendes kopi af mammaskemaet sammen med patologiskemaet til DBCG, sekretariatet.

XIV,2

Patologiskema.

Kirurgisk afdeling skal i tilslutning til operationen udfylde rubrikken: makroskopisk undersøgelse. Skemaet sendes sammen med præparatet til patologisk-anatomisk afdeling. Patologisk-anatomisk afdeling skal udfylde rubrikken: mikroskopisk undersøgelse, og returnere originalen plus en kopi til kirurgisk afdeling. Kirurgisk afdeling fremsender kopien sammen med kopi af mammaskemaet til DBCG, sekretariatet.

Såfremt det ønskes kan kirurgisk afdeling viderebringe en kopi til den afdeling, som senere skal kontrollere og viderebehandle patienten.

XIV,3

On Study Card 2.

On Study Card 2 findes i randomiseringskuverterne. Udfyldes i tilslutning til randomisering og sendes til DBCG.

XIV,4

Off Study Card.

Udfyldes ved patientens udgang af undersøgelsen. Sendes sammen med sidste Flow Sheet til DBCG.

XIV,5

Flow Sheets.

Første år efter operationen arbejdes med 2 forskellige slags flow sheets: Journal Flow Sheets nr. 1 og DBCG Flow Sheet.

Journal Flow Sheets: Disse kan som journal bilag anvendes som afdelingens undersøgelsesskema og registreringsskema. Journal Flow Sheet nr. 1 dækker første år efter operationen.

DBCG Flow Sheets: På disse indberettes behandling og undersøgelsesresultater til DBCG. Det første år efter operation skal indberetning ske hver 6. måned.

Indberetningen kan evt. ske ved fremsendelse af fotokopi af den udfyldte bagside af Journal Flow Sheet. (i så fald skal pt.s CPR.nr. anføres på fotokopien)

Andet til tiende år efter operationen arbejdes med eet skema: Journal/DBCG Flow Sheet nr. 2.

Journal/DBCG Flow Sheet nr. 2 kan som journalbilag anvendes som afdelingens undersøgelsesskema og registreringsskema. Ved indberetning, som skal ske een gang årligt, sendes en kopi af den aktuelle del af skemaet (evt. fotokopi af hele skemaet) til DBCG.

XIV,6

Strålebehandlingsskema 1.

Udfyldes af afdelinger, som varetager postoperativ højvoltagestrålebehandling. Originalen forbliver i journalen. Kopi fremsendes senest 4 uger efter afsluttet strålebehandling.

DBCG' s adresse: Sekretariatet, Finseninstitutet,
Strandboulevarden 49, 2100 København Ø.

XV ETIK

Ved patientens første besøg i afdelingen orienteres denne om, at mastektomien er foretaget på grund af en ondartet knude i brystet. Hvis patienten spørger, om det drejer sig om kræft eller cancer bekræftes dette.

Patienter, som indgår i protokol 77-1c, orienteres om, at knuden var af en type, som kan recidivere, men hvor vi ved, at der er gavn af efterbehandling i form af strålebehandling.

Ad tabl. nolvadex (tamoxifen).

Kun i ekstremt sjældne tilfælde bivirkninger.

Såfremt patienten ønsker yderligere orientering om virkningen af de forskellige behandlinger, kan orienteres om følgende:

Ad tabl. levamisol.

Kan måske virke recidivhæmmende ved at påvirke immunapparatet.

Ad tabl. nolvadex.

Kan muligvis virke recidivhæmmende ved at blokere den mulige stimulerende effekt af hormoner produceret i organismen.

Såfremt patienten måtte ønske yderligere orientering om, hvorfor vi har valgt netop den pågældende behandling, orienteres denne om, at dette er sket ved en bestemt videnskabelig metode, hvorved udvælgelsen til den pågældende er forudbestemt, og at vi altså ikke har haft nogen indflydelse herpå. Eventuelt omtales hele princippet i en randomiseret undersøgelse.

XVI REFERENCELISTE.

1. Brincker, H.: Levamisol-immunoterapi for hvermand? Ugeskr.læg. 139:517, 1977.
2. Fisher, B., Slack, N.H., Bross, D.J. et al., Cancer of the Breast: Size of Neoplasm and Prognosis. Cancer 24: 1071, 1969.
3. Fisher, B., Slack, N.H., Cavanaugh, P.J., Garduer, B. and Ravdin, R.G.: Postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer. Results of the NSABP clinical trial. Ann. Surg. 172:711, 1970.
4. Harvey, H.D. and Auchincloss, H., Metastases to Lymph Nodes from Carcinomas that were Arrested. Cancer 21:684, 1968.
5. Høst, H. and Breunhovd, I.O.: Combined Surgery and radiation therapy versus surgery alone in primary mammary carcinoma. I. The effect of ortho-voltage radiation. Acta Radiol. 14:25, 1975.
6. King, R.J.B.: Clinical relevance of steroid-receptor measurements in tumors. Cancer Treatment Rev. 2:273, 1975.
7. Kaae, S. and Johansen, H.: Simple versus radical mastectomy in primary breast cancer, pag. 93 in Prognostic factors in breast cancer. Eds.: Forrest A.P.M. and Kunkler, P.B., Edinburg, London, Livingstone Ltd., 1968.
8. Legha, S.S. and Carter, S.K.: Antioestrogens in the treatment of breast cancer. Cancer Treatment Rev. 3:205, 1976.
9. Morton, D.L.: Immunotherapy of cancer. Present status and future potential. Cancer 30:1647, 1972.

10. Report on an International Multicentre Trial supported by the Cancer Research Campaign: Management of early cancer of the breast. Brit. Med. J. 1:1035, 1976.
11. Rojas, A.F., Mickiewicz, E., Feierstein, J.N. et al.: Levamisole in advanced human breast cancer. Lancet 1:211, 1976.
12. Rozensweig, M. and Heuson, J-C.: Breast Cancer: Prognostic factors and clinical Evaluation, pag. 139-183 in Staquet, M.J.: Cancer Therapy: Prognostic Factors and Criteria of Response. Raven Press 1975.
13. Talbott, J.H.: Androgens and estrogens in the treatment of disseminated mammary carcinoma. JAMA 172:135, 1960.

Danish Breast Cancer Cooperative Group

DBCG

Protokol DBCG 77-ld

("Sarkom"-protokol)

Behandling af patienter med sarcoma mammae
eller andre former for sjældne mammatumorer

DBCG

Sekretariatet

Strandboulevarden 49

2100 København Ø

Tlf. (01) 386530

I INTRODUKTION

I,1 Denne protokol omfatter følgende mammatumorer:

Cysto"sarcoma" phyllodes, såvel maligne som histologisk benigne former.

Stromalt sarkom.

Karcinosarkom.

Hæmangiosarkom.

Lymfangiosarkom.

Leiomyom.

Leiomyosarkom.

Rhabdomyosarkom.

Liposarkom.

Malignt fibrøst histiocytom (dermatofibrosarcoma protuberans).

I,1,1 Malignt lymfom med primær lokalisation i mamma:

Patienter med malignt lymfom med primær lokalisation i mamma bør principielt ikke mastektomeres, men henvises til behandling og videre kontrol på de afdelinger, som iøvrigt på stedet varetager behandling af maligne lymfomer med anden lokalisation. Malignt lymfom betragtes hermed som færdigbehandlet i protokollen.

Specielt skal denne tumor ikke registreres over DBCG-sekretariatet (se punkt IX).

I,2 Hidtil har den primære behandling af ovennævnte tumorer (eksklusivt malignt lymfom) overvejende været mastektomi.

Ved leiomyom, fibrøst histiocytom og cystosarkom har tumorektomi også været forsøgt. Desuden har forskellige former for adjuverende terapi i form af postoperativ strålebehandling eller kemoterapi været anvendt, men uden sikker bedring af prognosen. Der findes således i dag ingen rationelt begrundede alternative behandlingsforslag til mastektomi eller i udvalgte tilfælde tumorektomi som primærbehandling. Recidivbehandling med kombinationskemoterapi kan inducere remission hos 40-50% af patienterne med en median varighed på ca. 6 måneder.

- I,3 Der er således et stort behov for kontrollerede undersøgelser, hvori bør indgå mulighed for at beskrive de forskellige tumorformers naturhistorie og karakteristika, samt at vurdere effekten af forskellige former for behandling.
- I,4 Forudsætningen for et rationelt grundlag for behandling er et uddybet kendskab til den prognostiske betydning af forskellige patient- og tumorkarakteristika. Gennem DBCG søges dette opnået ved: 1) en standardiseret beskrivelse af tumors makroskopiske forhold og mikroskopiske billede, 2) en undersøgelse af tumors ultrastruktur, 3) en klarlægning af vævets enzym- og receptorforhold, og 4) relevante kliniske data (1).
- I,5 Der er indenfor rammerne af DBCG nedsat et mamma"sarkom" udvalg med det formål at formidle en forskningsindsats indenfor området. Udvalgets medlemmer omfatter:

Mogens Blichert-Toft, kir. afd. D, KAS Herlev.

Torben Schiødt, patologisk afd., Rigshospitalet.

Henning Jensen, patologisk afd., Rigshospitalet.

Jens Peder Hart Hansen, patologisk institut, KAS
Gentofte.

Johan Dahnfeldt og Susan Thorpe, Fibiger-Laboratoriet,
Ndr. Frihavnsgade 70, 2100 København Ø.

Der henvises i øvrigt til en delprotokol fremsendt til alle deltagende patologiske afdelinger indenfor DBCG. Denne delprotokol omfatter detaljerne vedrørende fremsendelsen af tumorvæv dels til Fibiger-Laboratoriet og dels til patologisk afdeling, Rigshospitalet, til supplerende undersøgelser. Delprotokollen findes vedlagt.

II FORMÅL MED UNDERSØGELSEN

II,1 Det primære formål med denne undersøgelse er:

- 1) at vurdere det spontane forløb efter mastektomi eller i udvalgte tilfælde tumorektomi som eneste primære behandlingsform hos patienter med mammasarkom eller anden sjælden mammatumor (I,1) uden tegn på disseminering regionalt eller generelt.
- 2) at vurdere den terapeutiske værdi af forskellige former for recidivbehandling hos patienter med påvist disseminering af mammasarkom eller anden sjælden mammatumor anført under punkt I, 1. (Denne undersøgelse kan næppe blive

landsdækkende og koncentreret derfor på Finseninstitutet i henhold til en delprotokol under EORTC.)

- 3) at vurdere den prognostiske betydning af forskellige tumorkarakteristika. (Der henvises til vedlagte delprotokol uddelt til de deltagende patologiske afdelinger). Specielt ønskes enzym-histokemi, receptorforhold og ultrastruktur belyst.

III ETIK

III,1 Der skønnes ikke at være etiske overvejelser forbundet med anvendelse af mastektomi eller tumorektomi som eneste primære behandlingsform, eftersom der ikke hidtil foreligger bevis for, at adjuverende terapi har medført en forbedret prognose ved en i øvrigt radikal operation.

IV RESUME AF UNDERSØGELSEN

- IV,1 I denne undersøgelse vil man hos patienter med primær operabel mammasarkom eller anden sjælden form for mammatumor (I,1) vurdere den prognostiske værdi af forskellige primære tumor- og patientkarakteristika.
- IV,2 Efter operation (total mastektomi og rømning af nedre aksillymfeknuder eller tumorektomi) og efterfølgende histopatologisk undersøgelse af det fjernede præparat skal

patienten gennemgås m.h.p. metastaserende sygdom (se punkt VIII,1 og 2).

- IV,2,1 Patienter opereret radikalt uden tegn på efterladt tumorvæv lokalt eller metastasering overgår herefter til regelmæssig kontrol.
- IV,2,2 Patienter, som ikke er opereret radikalt, d.v.s. efterladt tumorvæv lokalt eller med verificeret disseminering på operationstidspunktet, indgår i gruppen til recidivterapi (VIII, 3, 4).

V PATIENTUDVÆLGELSE

- V,1 Følgende kriterier må være opfyldt for at patienter kan indgå i undersøgelsen:
 - V,1,1 Total mastektomi og nedre axilrømning i henhold til DBCG's kirurgiske vejledning bør være den foretrukne primære behandling. Det må være tilladeligt at afvige fra angivelserne for snitføring og tumorfri zone afhængig af forholdene, idet "sarkom"-tumorer alene p.g.a. størrelsesforholdene kan volde specielle problemer.
 - V,1,2 Histologisk benigne former for cysto"sarcoma" phyllodes (fibroadenoma phyllodes), leiomyom og malignt fibrøst histiocytom kan indgå, selv om der kun udføres tumorektomi (2). Hvis tumor er stor, kan anvendelse af plastikkirurgisk ekspertise komme på tale (3).

- V,1,3 Der skal være foretaget histopatologisk undersøgelse af det fjernede præparat i henhold til DBCG's patologiske vejledning. Om muligt bør tumorvæv også sendes til Fibiger-Laboratoriet og patologiske afd., Rigshospitalet, i henhold til supplerende sarkom-protokol vedr. behandling og fremsendelse af sarkomvæv til supplerende undersøgelse.
- V,1,4 Af punkt I,1 fremgår, hvilke tumorer, der kan indgå i undersøgelsen.
- V,2 Følgende kriterier udelukker, at patienten kan indgå i undersøgelsen.
- V,2,1 Anden tidligere malign sygdom bortset fra cancer cutis og cancer colli uteri in situ.
- V,2,2 Anden malign tumor mammae end de under punkt I,1 anførte.
- V,2,3 Tidligere kirurgisk behandling, strålebehandling, kemoterapi eller endokrin terapi for sarcoma mammae eller anden sjælden mammatumor (se punkt I,1). Evt. præoperativ stråleterapi er også årsag til eksklusion.

VI BEHANDLINGSGRUPPER

- VI,1 Patienter opereret radikalt uden tegn på efterladt tumorvæv lokalt eller disseminering overgår til observation (se punkt VIII).

- VI,2 Patienter med efterladt tumorvæv lokalt eller tegn på disseminering på operationstidspunktet overgår til behandling efter retningslinier gældende for recidivgruppen (se punkt VIII).
- VI,3 Patienter, som udvikler recidiv enten in_loco eller som metastaser, vil på Finseninstitutet blive behandlet i henhold til EORTC's bløddels-sarkom protokol (4). Patienter, som behandles på radiumstationer, hvor EORTC's bløddels-sarkom protokol ikke følges, kan behandles efter de på stedet gældende behandlingsprincipper for bløddelssarkomer. I øvrigt kan Finseninstitutet tilbyde at modtage patienter med recidiv af mammasarkom m.h.p. behandling i henhold til EORTC-protokollen i det omfang det måtte ønskes (se punkt VIII).
- VI,4 Det bør tilstræbes, at kontrol og behandling af patienter med mammasarkom eller anden sjælden mammatumor koncentrereres på de 5 Radiumstationer i landet (Aalborg, Aarhus, Finsen, Herlev, Odense). En undtagelse udgøres af patienter med malignt lymfom i mamma (se side 1, p. I, 1,1). Desuden kan Finseninstitutet efter ønske modtage patienter med disseminering af mammasarkom m.h.p. indgang i EORTC-protokol.

VII ANAMNESTISKE OPLYSNINGER

- VII,1 Ved patientens indgang i undersøgelsen skal foreligge følgende anamnestiske oplysninger:

- A. Dato for første symptom.
- B. Dato for første lægebesøg.
- C. Tilfældigt fund ved lægebesøg.
- D. Gynækologiske data (antal graviditeter, antal fødsler, antal børn ammet. Menopausestatus).
- E. Tidligere hormonbehandling (antikonception, anden hormonbehandling).
- F. Tidligere benign mammalidelse.

Disse anamnesticke oplysninger indføres på MAMMASKEMA (se punkt IX,1).

VIII OBJEKTIVE UNDERSØGELSESPARAMETRE OG POSTOPERATIV PROGRAM

VIII,1 Undersøglesprogrammet omfatter:

- A. Objektiv klinisk undersøgelse.
- B. Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter.
- C. Bilirubin, alkaliske fosfataser, GOT, se-calcium, kreatinin.
- D. Røntgenundersøgelse af thorax.
- E. Knoglescintigrafi.
- F. Røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken.
- G. Ved patologiske leverprøver kan leverscintigrafi evt. udføres. Hvis denne undersøgelse ikke giver holdepunkt for metastaser, bør leverbiopsi udføres på indikation.
- H. Supplerende undersøgelser som led i metastasepåvisning kan udføres efter skøn, herunder galliumscintigrafi.

Punkterne A, B, C og D er obligatoriske.

Punkt E er ønskelig, men ikke obligatorisk.

Punkt F: På afdelinger, som har mulighed for at foretage knoglescintigrafi, kan røntgenundersøgelse af centrale skelet undlades. I tilfælde af abnorme scintigrafiske fund skal der foretages røntgenundersøgelse af regionen.

VIII,2 Tegn på metastatisk sygdom bedømmes ved objektiv klinisk undersøgelse, røntgenundersøgelse af thorax og knoglescintigrafi (eller røntgenundersøgelse af columna totalis + bækken). Hvis knoglescintigrafi er abnorm, må der foreløbig kræves et tilsvarende abnormt rtg.-fund, førend forandringen kan godtages som udtryk for metastatisk sygdom, med mindre der foreligger en biopsi, som viser sarkom foreneligt med mammasarkometastase. Abnorm leverscintigrafi eller galliumscintigrafi bør også underbygges med histologisk verifikation.

VIII,3 Tidspunkter for undersøgelser.

VIII,3,1 Før operation: punkt A. Resultaterne indføres i mammaskema (se punkt IX,1).

VIII,3,2 Efter operation: punkterne A, B, C, D, og E (evt. F); punkterne G og H udføres på indikation.

VIII,3,3 Patienter, som indgår i observationsfasen (0-10 år), gennemgår følgende undersøgelser med anførte intervaller:

- Punkt A. 1. år hver 3. måned.
2. år hver 3. måned.
3. år hver 6. måned.
4. år hver 6. måned.
5. år hver 6. måned.

Herefter årligt i 5 år.

- Punkt D. 1. år hver 6. måned.
2. år 1 x årligt.
3. år 1 x årligt.
4. år 1 x årligt.
5. år 1 x årligt.

Herefter kan kontrol ophøre.

- Punkt E (F). 1. år hver 6. måned.

Herefter kan kontrol ophøre.

Det må være op til de kontrollerende afdelinger af afgøre, om man yderligere vil udvide kontrolperioden for punkterne D og E (F).

VIII,3,4 Patienter, som allokeres til recidivbehandling, vil blive undersøgt og behandlet i henhold til EORTC's bløddels-sarkom protokol (Finsen) eller følge de retningslinier, som på de øvrige Radiumstationer måtte være gældende for behandling af bløddels-sarkomer.

IX SKEMAER TIL DATAREGISTRERING OG
DATAINDBERETNING TIL DBCG.

IX,1 Mammaskema.

Mammaskemaet kan anvendes, idet kun rubrikkerne A og B benyttes. Der skal sættes kryds i feltet: Malign mammatumor anden end carcinom (Rubrik C).

IX,2 Patologiskema.

Kirurgisk afdeling skal i tilslutning til operation udfylde 1 original og 2 kopier, som sammen med præparatet sendes til patologisk - anatomisk afdeling, der efter histopatologisk gennemgang returnerer originalen og den ene af de 2 kopier til kirurgisk afdeling. Kirurgisk afdeling fremsender kopien sammen med mammaskemaet til DBCG-sekretariatet. Dette gælder for alle patienter, også den gruppe, som overgår til "recidivbehandling" umiddelbart efter operation (se også punkt IX,3B).

IX,3 Flow-sheet.

Samme flow-sheet, som anvendes i DBCG-protokol 77-1a, benyttes, men med tydelig markering af at der er tale om et sarkom, evt. anden sjælden mammatumor. Der foretages løbende kontrolundersøgelser som anført på skemaet, og der indberettes til sekretariatet på tidspunkter markeret med pil.

A. Dette flow-sheet anvendes til løbende kontrol hos patienter, så længe de indgår i observationsfasen.

B. Hvis patienten på operationstidspunktet har

påviselig spredning af sygdommen enten lokalt eller generelt, bør der samtidig med fremsendelse af MAMMASKEMA og PATOLOGISKEMA også fremsendes et OFF STUDY CARD med angivelse af, hvor den fremtidige behandling skal ske. Videre indberetning er hermed ophørt.

- C. Hvis patienten får recidiv efter et frit interval meddeles dette på flow-sheet til sekretariatet sammen med OFF STUDY CARD. Samtidig anføres, hvorvidt den videre terapi sker på lokal Radiumstation eller om overflytning til Finseninstitutet til EORTC-protokol vil ske. Al videre rutineindberetning til sekretariatet ophører.

Der anvendes som nævnt samme flow-sheet som i protokol 77-1a. Journal flow-sheets tjener som afdelingens undersøgelsesskema og registreringskema. Journal flow-sheet nr. 1 dækker 1. år efter operation, nr. 2 dækker 2. år, etc. nr. 6 dækker dog 6.-10. år.

DBCG flow-sheets: På disse indberettes behandlings- og undersøgelsesresultaterne til DBCG (evt. fotokopier af journal flow-sheets). De første 5 år efter operation indberettes hver 6. måned og herefter årligt i 5 år, med mindre patienterne indgår i recidivterapi (se punkterne B og C).

IX,4 Off Study Card.

Dette skema fremsendes sammen med sidste flow-sheet, når løbende rutinekontrol er afsluttet. Desuden benyt-

tes det sammen med flow-sheet, når patienterne udgår af kontrol p.g.a. disseminering af tumor. (se punkt IX,3C).

Sarkom-udvalget. MAJ 1979.

Henvendelse rettes til: Sekretariatet, Finseninstitutet,
Strandboulevarden 49,
2100 København Ø.
Tlf. 01-386530

REFERENCER

1. M. Blichert-Toft: Sjældne mammatumorer (Leder).
Ugeskr. Læg. 139: 2526, 1977.
2. M. Blichert-Toft, J.P. Hart Hansen, O. Hart Hansen & T. Schiødt. Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance. Surg. Gynec. & Obstet. 140: 929, 1975.
3. K. Jordal & B. Sørensen. Giant fibroadenoma of the breast. Report of two cases, one treated with mammoplasty. Acta chir. Scand. 122: 147, 1961.
4. H.M. Pinedo, C.P.J. Vendrik, M. Staquet, Y. Kenis & R. Sylvester. E.O.R.T.C. Protocol for the therapy of metastatic soft tissue sarcoma, a randomized trial. Europ. J. Cancer 13: 765, 1977.

Der kan henvises til følgende oversigter:

H.M. Pinedo. Chemotherapy of advanced soft-tissue sarcomas in adults. Cancer Treatment Reviews. 4: 67, 1977.

C.D. Haagensen. Nonepithelial neoplasms of the breast. In: Diseases of the breast. Saunders, Philadelphia - London - Toronto, p. 292-325, 1971.

M. Blichert-Toft, J.P. Hart Hansen, O. Hart Hansen &
T. Schiødt. Cystosarcoma phyllodes mammae. En over-
sigt og et klinisk materiale. Ugeskr. Læg. 139,
2501, 1977.

MANMA-SARKOM PROJEKT UNDER DBCG

Marts, 1977.

Videnskabeligt udvalg:

Mogens Blichert-Toft, kir. afd. D, KAS Herlev, 2730 Herlev.
Torben Schiødt, patologisk afd., Rigshospitalet, 2100 Kbh.
Henning Jensen, patologisk afd., Rigshospitalet, 2100 Kbh.
Jens Peder Hart Hansen, patologisk institut, KAS Gentofte,
2900 Hellerup.

Johan Dähnfeldt, Fibiger-Laboratoriet, Ndr. Frihavnsgade 70,
2100 Kbh.

Introduktion

Det har hidtil ikke været muligt at gennemføre en rationel undersøgelse og behandling af patienter med mammasarkom, inklusiv cystosarcoma phyllodes. Der er tale om en lille patientgruppe, overvejende med en meget ringe prognose. Patientgruppen har været forsoømt forskningsmæssigt på grund af utilstrækkelig adgang til brugbart tumormateriale til systematisk undersøgelse efter nyere videnskabelige metoder. Det forekommer sandsynligt, at nyere undersøgelsesmetoder til udforskning af tumorvævets finere strukturelle opbygning og specifikke kemiske og biologiske egenskaber kan skabe nye og mere effektive behandlingsformer.

Igangværende forsøg her i landet på at forbedre koordineringen af undersøgelse og behandling af patienter med mammakarzinom har været en naturlig anledning til at søge forskningsindsatsen øget også inden for området omfattende de mere sjældne mammatumorer. Med dette formål for øje er der nedsat et videnskabeligt udvalg, som organisatorisk hører ind under DBCG (Danish Breast Cancer Cooperative Group). Udvalgets sammensætning er anført øverst på siden. Arbejdsområdet er mammasarkomer, og herunder også cystosarcoma phyllodes. Se listen over tumorformerne på næste side. Det er udvalgets opfattelse, at en øget forskningsindsats må kunne resultere i et forbedret og udvidet behandlingstilbud. Det er derfor vigtigt, at arbejdet støttes i videst muligt omfang af de kliniske og parakliniske afdelinger. Samtidigt skal det understreges, at

INSTRUKS VEDR. PRÆPARERING OG FORSENDELSE AF VÆVSPRØVER.I) Væv til elektronmikroskopi:

Der anmodes om en biopsi ca. 1/2-1 cm i diameter fra tumor. Fixering kan ske i:

1) 4% glutaraldehyd i 0.1 mol fosfatstødnude ph 7.3

eller

2) 10% formaldehyd i 0.05 M Sørensen's fosfatstødpude.

Biopsien bedes fremsendt til: Lektor Morten Nielsen, Elektronmikroskopisk afd., Universitetets patologisk-anatomiske institut, Frederik d V's Vej 11, 2100 København Ø.

Det er bedst at lade biopsien blive liggende i fixativet ved 4° C (køleskab), indtil forsendelsen kan ske.

II) Væv til enzymhistokemiske og biokemiske undersøgelser:**FIBIGER-LABORATORIET**

UNDER LANDSFORENINGEN TIL KRÆFTENS BEKÆMPELSE

NDR. FRIHAVNSGADE 70
2100 KØBENHAVN Ø
TELEFON: (01) 26 08 50
POSTGIRO: 2 97 12

STALDAFDELING:
LUNDTOFTEVEJ 7
2800 LYNGBY
TELEFON: (01) 88 28 13

Marts 1977

INSTRUKS FOR BEHANDLING AF MAMMASARKOMVÆV TIL ENZYMHISTOKEMISKE OG BIOKEMISKE UNDERSØGELSER.Ikke formalinbehandlet

mammasarkomvæv fundet ved frysesnit nedkøles hurtigst muligt, evt. i bidder i cryostaten og anbringes ved lavest opnåelige temperatur (fryseafdeling i køleskab). Der ringes til Susan Thorpe, Fibiger Laboratoriet, (01) 38 4590 for aftale om transport.

Vi ønsker mindst 0.5 g væv og vil være glade for op til 5.0 g. Biopsien ledsages af patientens navneseddel i 3 eksemplarer. Vævet fordeles til videre undersøgelser fra Fibiger-Laboratoriet.

medvirken i mammasarkom-projektet under DBCG ikke forhindrer de implicerede afdelinger i at offentliggøre egne iagttagelser eller undersøgelser inden for emnet.

Incidens

Antallet af tumorer, som vil omfattes af projektet, andrager skønsmæssigt ca. 10 årligt på landsbasis. Det er derfor afgørende, at indsamling af tumormaterialet bliver så fuldstændig og optimal som muligt.

Sarkomprojektet omfatter følgende mammatumorer:

Cystosarcoma phyllodes, såvel maligne som histologisk benigne former.

Stromalt sarkom.

Carcinosarkom.

Haemangiosarkom.

Lymfangiosarkom.

Leiomyom.

Leiomyosarkom.

Rhabdomyosarkom.

Liposarkom.

Malignt fibrøst histiocytom (dermatofibrosarcoma protuberans).

Malignt lymfom med primær lokalisation i mamma. (Se hovedprotokol, side 1, punkt I,1,1.).

Vedr. behandling og forsendelse af vævsprøver henvises til instruksen anført som bilag I.

Januar 1980

ADDENDUM TIL PROTOKOL DBCG 77-1b

Som følge af ophør med levamisolbehandling (se DBCG's Informationsblad nr. 4) udgår følgende punkter af protokollen:

side 1 : levamisol regimet

side 3 : I,6: afsnit 2

side 4 : III,1: langvarig adjuverende immunterapi
IV,1 : regime II

side 6 : V,2,7

VI,1: regime II

side 7 : VII,1,2

side 8 : VIII,1

side 10: IX,2,8 og IX,3,1

side 14: XIII,2,2: regime II

XIII,2,3: regime II

side 17: Ad tabl. levamisol

Dette addendum bedes vedlagt protokollen eller de pågældende afsnit i protokollen bedes slettet.

Med venlig hilsen

DBCG's sekretariat

D B C G

DBCG

SEKRETARIATET

TLF. (01) 39 65 30

FRIDEMINSTITUTET

STRANDEBULEVARDEN 49

2100 KØBENHAVN Ø

Addendum til protokol 77-1b

Som følge af ophør med randomisering til Regime I (jævnfør brev fra D B C G af 29.01.1981) ændres følgende punkter i protokollen:

- Side 1: - Regime I udgår. (Regime II udgået dec. 1979).
- Side 4: - IV, 1: Regime I udgår. (Regime II udgået dec. 1979).
- IV, 2: 1 af 4 behandlingsregimer → 1 af 2 behandlingsregimer.
- Side 6: - VI, 1, afsnit 1:
1 af 4 behandlingsregimer, regime I, II, III, IV →
1 af 2 behandlingsregimer, regime III eller IV.
- VI, 1, afsnit 2:
Regime I, regime II, regime III eller regime IV →
regime III eller regime IV.
- Side 7: - VII, 1, 1 udgår. (VII, 1,2 er udgået dec. 1979).
- Side 14: - XIII, 2, 2: Regime I (pkt. C = differentialtælling) udgår. Regime II udgået dec. 1979.

Dette addendum bedes vedlagt protokollen eller vi forelår, at de pågældende afsnit bliver ændret.

Med venlig hilsen

D B C G 's sekretariat

DBCG

SEKRETARIATET

TLF. (01) 38 65 30

FINSÉNINSTITUTET

STRANDBOULEVARDEN 49

2100 KØBENHAVN Ø

Januar 1980

ADDENDUM TIL PROTOKOL DBCG 77-1c

Som følge af ophør med levamisolbehandling (se DBCG's Informationsblad nr. 4) udgår følgende punkter af protokollen:

Side 1 : levamisol regimet

side 3 : I,6

III,1: langvarig adjuverende immunterapi eller.....

IV,1 : nederste linie på siden

side 5 : V,2,6

side 6 : VI,1: regime II

VII,1,2

side 7 : VIII,1

IX,1 og IX,2

side 8 : XI,1: såvel levamisol som.....

side 9 : XIII,2,2: regime II

side 10: XIII,2,3: regime II

side 12: Ad tabl. levamisol

Dette addendum bedes vedlagt protokollen eller de pågældende afsnit i protokollen bedes slettet.

Med venlig hilsen

DBCG's sekretariat