

# DBCG

## Den kliniske database

Maj-Britt Jensen

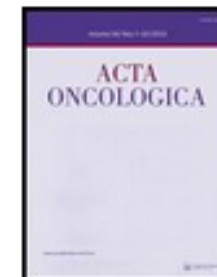
16<sup>th</sup> ACTA ONCOLOGICA SYMPOSIUM



## ORIGINAL ARTICLE

**The clinical database and implementation of treatment guidelines by the Danish Breast Cancer Cooperative Group in 2007–2016**

Maj-Britt Jensen, Anne-Vibeke Lænkholm, Birgitte V. Offersen, Peer Christiansen, Niels Kroman, Henning T. Mouridsen and Bent Ejlersen

**ABSTRACT**

**Background:** Since 40 years, Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) has provided comprehensive guidelines for diagnosis and treatment of breast cancer. This population-based analysis aimed to describe the plurality of modifications introduced over the past 10 years in the national Danish guidelines for the management of early breast cancer. By use of the clinical DBCG database we analyze the effectiveness of the implementation of guideline revisions in Denmark.

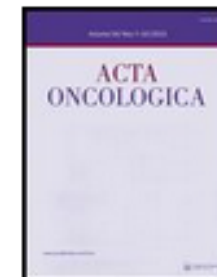
**Methods:** From the DBCG guidelines we extracted modifications introduced in 2007–2016 and selected examples regarding surgery, radiotherapy (RT) and systemic treatment. We assessed introduction of modifications from release on the DBCG webpage to change in clinical practice using the DBCG clinical database.

**Results:** Over a 10-year period data from 48,772 patients newly diagnosed with malignant breast tumors were entered into DBCG's clinical database and 42,197 of these patients were diagnosed with an invasive carcinoma following breast conserving surgery (BCS) or mastectomy. More than twenty modifications were introduced in the guidelines. Implementations, based on prospectively collected data, varied widely; exemplified with around one quarter of the patients not treated according to a specific guideline within one year from the introduction, to an almost immediate full implantation.

## ORIGINAL ARTICLE

**The clinical database and implementation of treatment guidelines by the Danish Breast Cancer Cooperative Group in 2007–2016**

Maj-Britt Jensen, Anne-Vibeke Lænkholm, Birgitte V. Offersen, Peer Christiansen, Niels Kroman, Henning T. Mouridsen and Bent Ejlertsen



Ændringer i retningslinier publiceres på DBCGs hjemmeside med en officiel startdato.

Fra DBCGs database kan prospektivt indsamlede data dokumentere implementering.

Mere end 20 revisioner er indført i perioden 2007 – 2016.

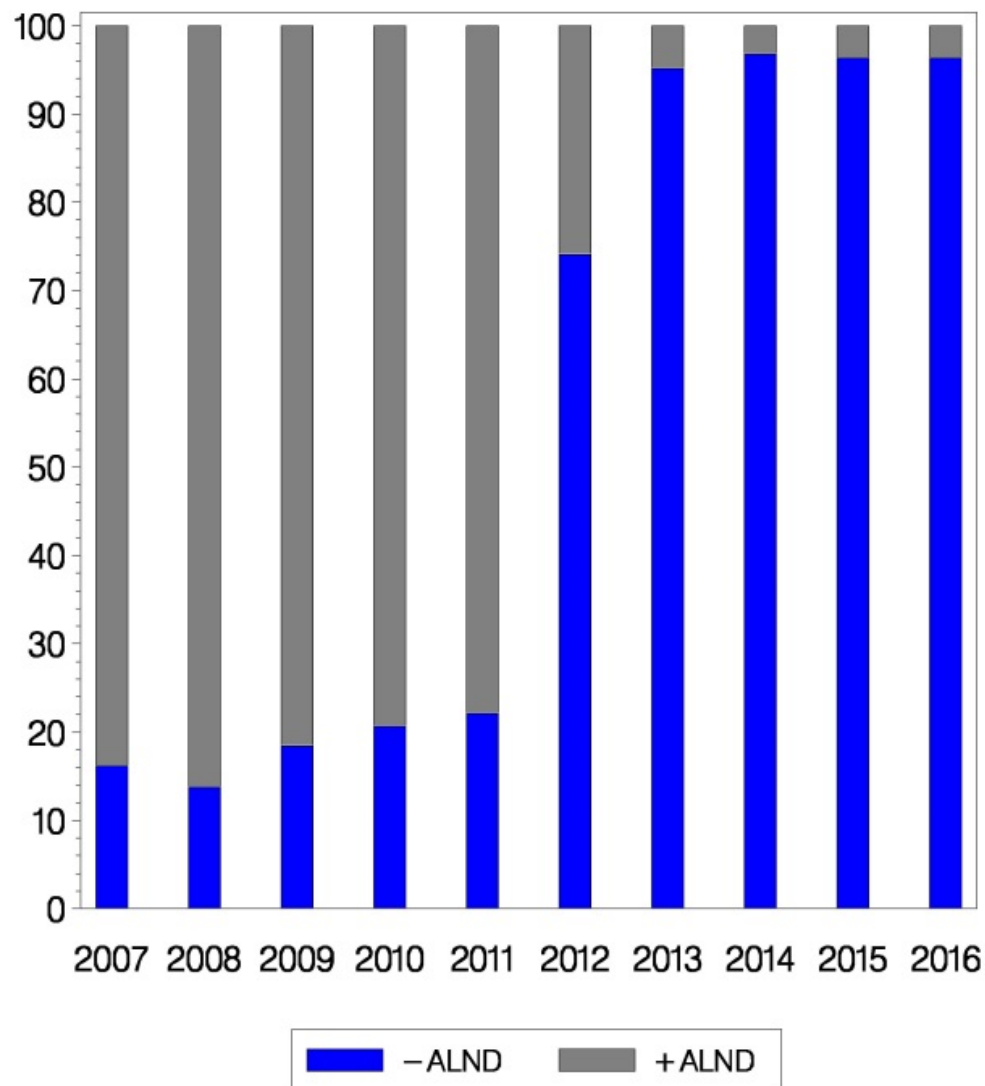
I artiklen findes supplerende tabeller over ændringer for hhv.

- kirurgi
- patologi
- adjuverende strålebehandling
- systemisk behandling

## Changes 2007–2016 in guidelines selected for data presentation

Treatments	Change	Introduction
ALND following SN	Omitted in case of micrometastases only	Dec 2011
HER2	Standardization ASCO CAP	Sep 2008 Feb 2014
	<u>Trastuzumab if:</u> HER2 positive and HR- or HR+ and <60 years HER2 positive irrespective of other risk factors	Jan 2007 Apr 2010
Fractionation	48 Gy/24 fr changed to 50 Gy/25 fr	Jan 2009
	<u>BCS, breast only RT:</u> no boost, (2 centres): 40 Gy/15 fr >40 years : 40 Gy/15 fr 40 Gy/15 fr	Feb 2010 Apr 2014 2014-2016
Target volume	Loco-regional RT: IMN included left sided also	Jun 2014
Endocrine TRT	Upfront letrozole to postmenopausal patients	Jan 2009
Chemotherapy	Inclusion of taxanes (sequential EC followed by a taxane)	Jan 2007

## ALND following SN



**Omitted in case of  
micrometastases only; Dec 2011**

Patienter med mikrometastaser  
alene i SN;  
N=4.869 i 2007–2016

ALND udeladt for:

16% i 2007

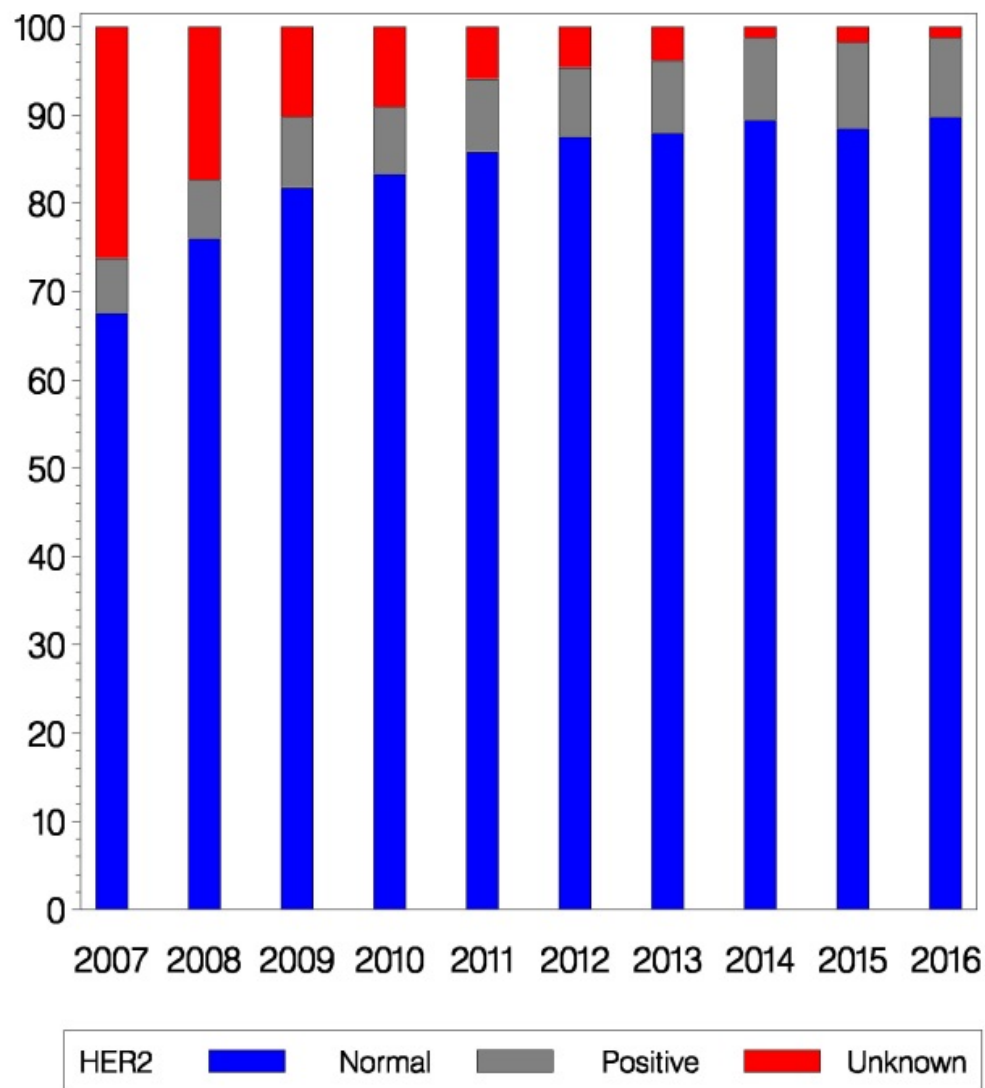
21% i 2010

retningslinie ændret dec '11

74% i 2012

95% i årene 2013 – 2016

## HER2



HER2 bestemmelse introduceret i 2005 til en begrænset del af populationen

Retninglinie ændret i 2008/14

Fra april 2010 har HER2 været en prognostisk og prædiktiv faktor for alle patienter.

Ændringen: adjuverende behandling for 60+ år, ER+ og HER2+

HER2 status for patienter med ER positiv sygdom, 60+ år (N=22.209).

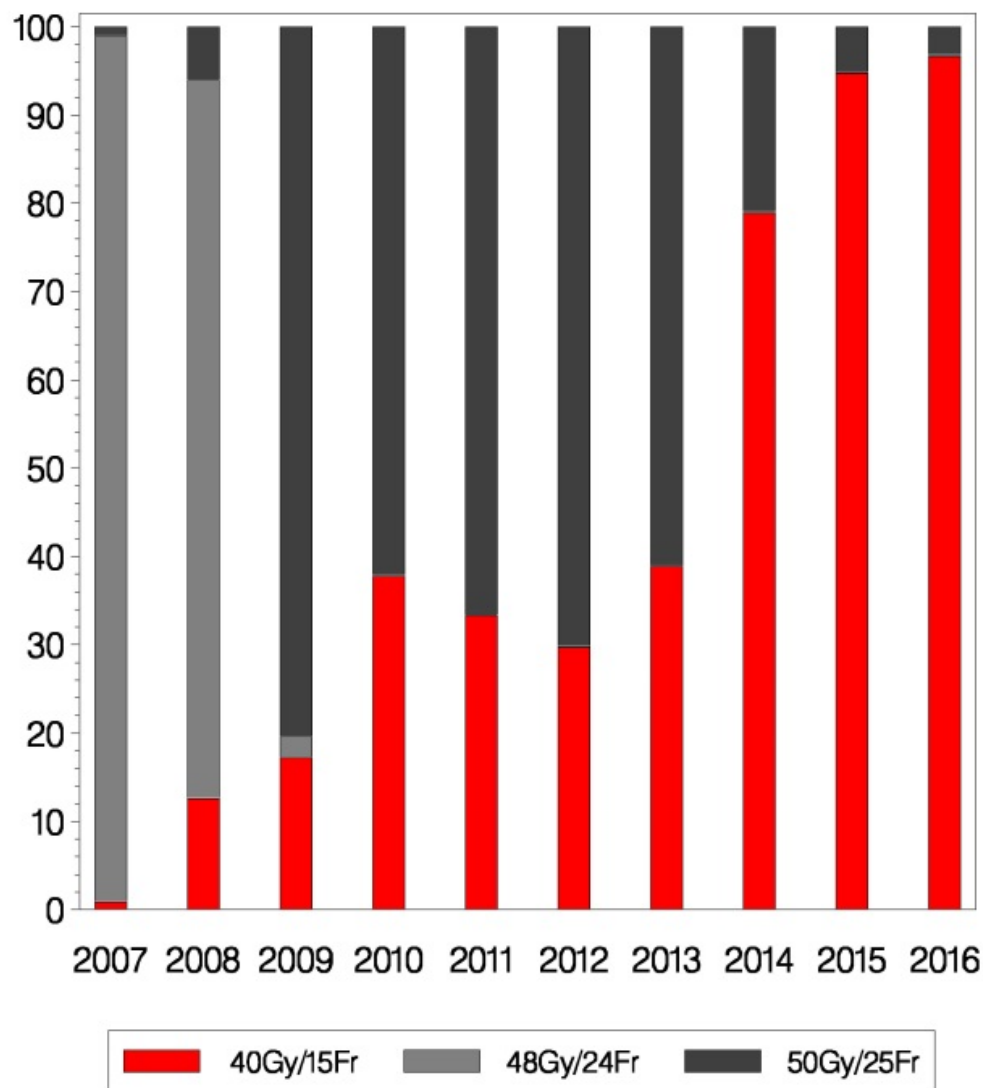
Kendt:

74% i 2007

94% i 2011

99% i 2016

## Strålebehandling, fraktionering

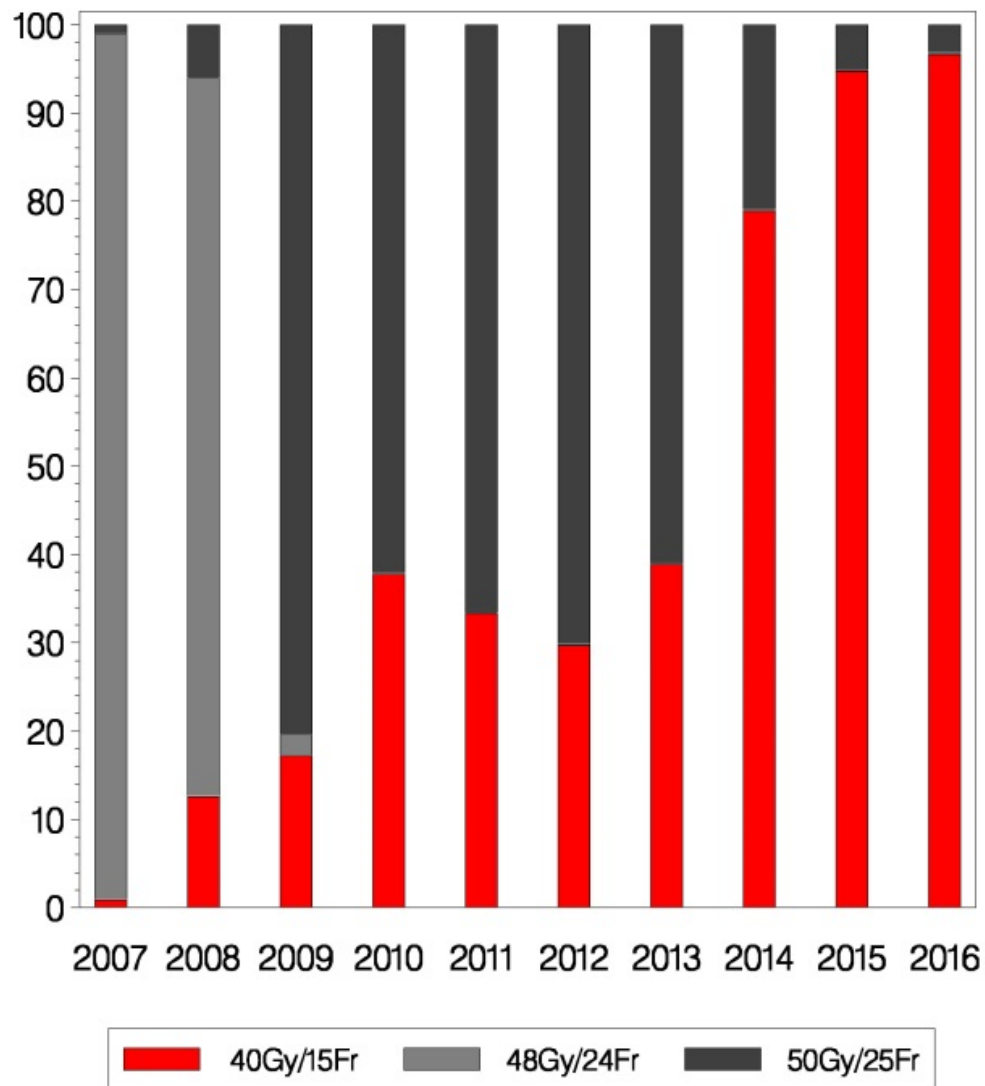


Januar 2009:  
48 Gy/24 fr → 50 Gy/25 fr.

Fraktionering for invasiv  
brystkræft, BCS, breast only RT  
(N=15.005; ekskl. patienter  
indgået i RT-studier).

48 Gy/24 fr:  
98% og 81% i 2007 og 2008  
2% i 2009.

## Strålebehandling, fraktionering



Hypofraktionering 40 Gy/15 Fr blev delvist introduceret for udvalgte patienter med “breast only RT” i retningslinje i 2010

1% i 2007

13% i 2008

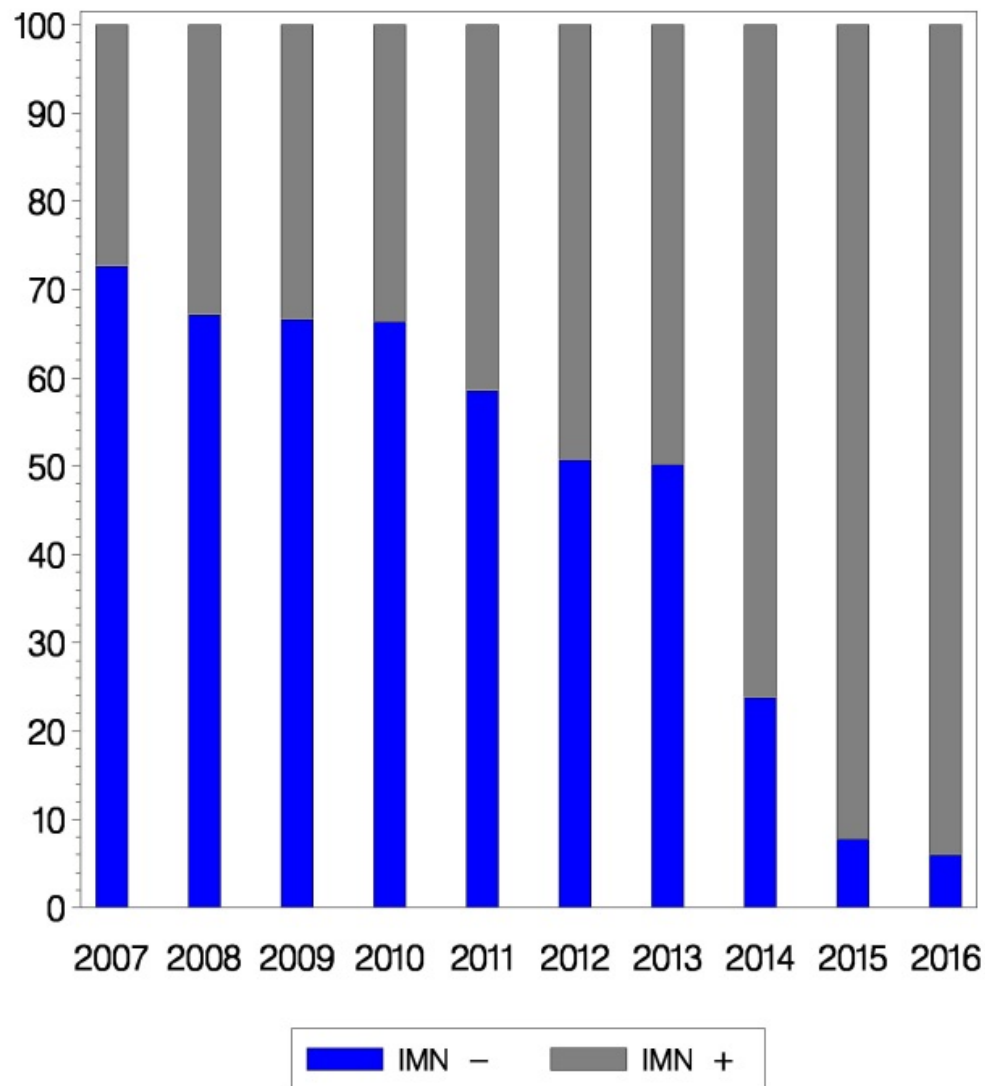
79% i 2014

97% i 2016

I perioden 2009–2015 successive ændringer afhængig af +/- boost, alder og center.



## Target volume



Loko-regional RT:

Juni 2014:

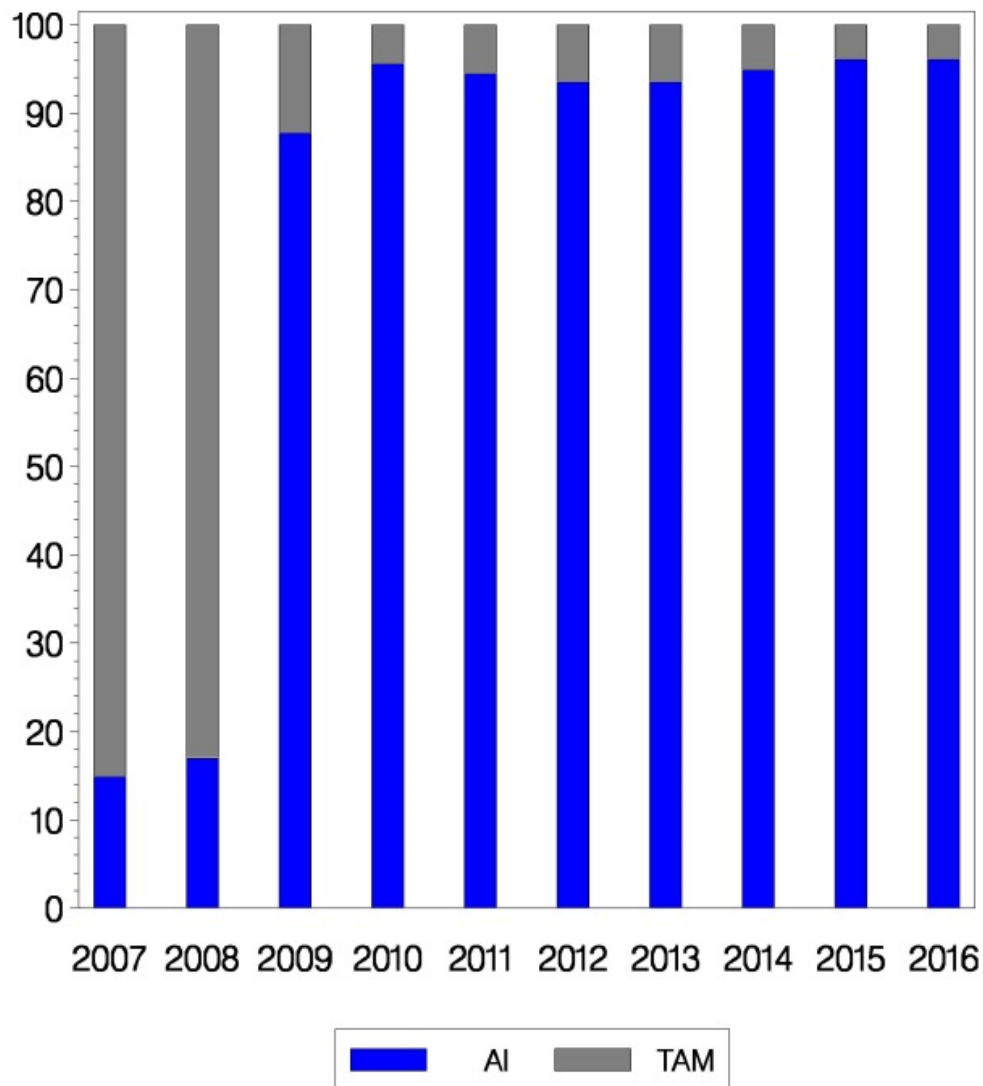
IMN inkluderes også for  
venstre-sidig brystkræft

Patienter med venstre-sidig  
brystkræft, N+, lokoregional  
RT (N=5.805)

2014 76% IMN inkluderet

2016 94%

## Medicinsk behandling, ET

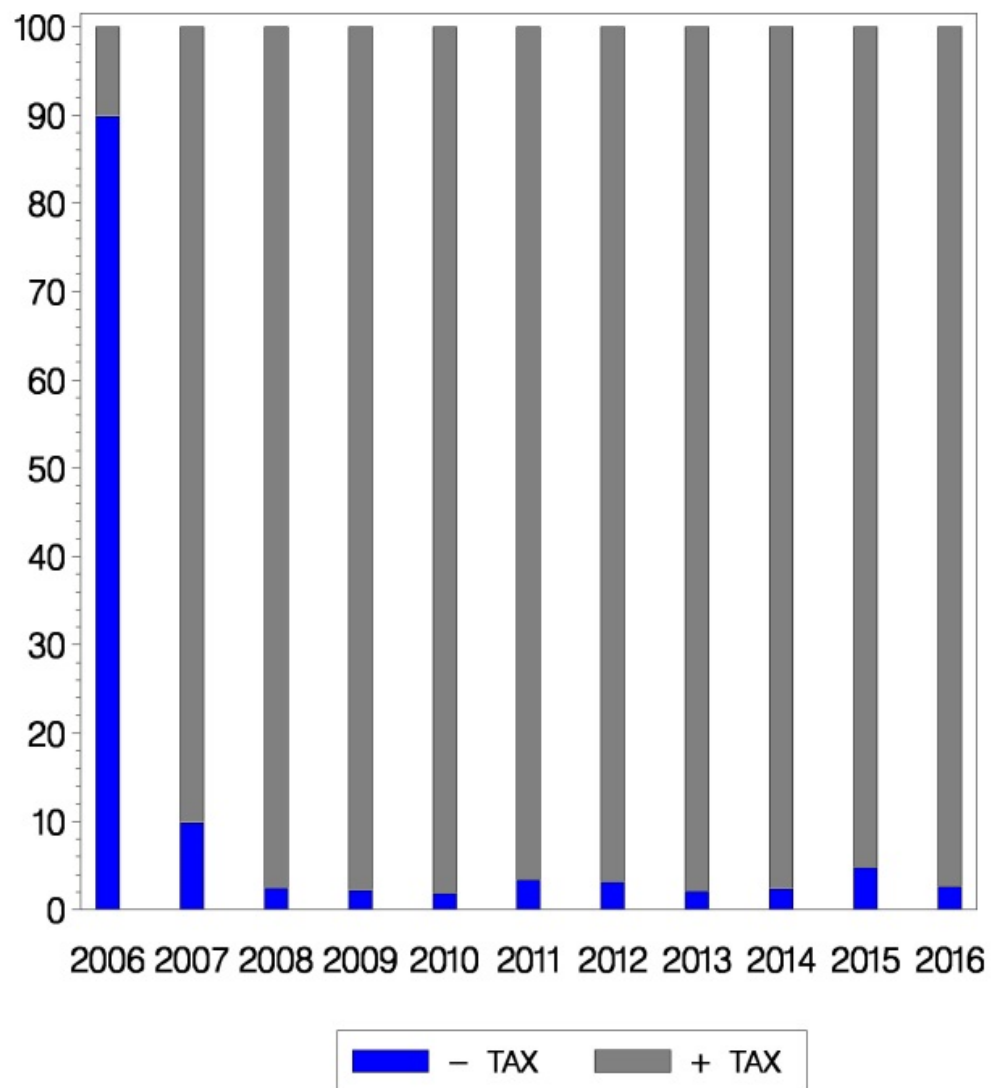


Januar 2009:  
postmenopausale pt:  
upfront letrozole

Up-front behandling med  
tamoxifen eller aromatase-  
inhibitor (N=17.314)

Up-front AI:  
16% før 2009  
88% i 2009  
96% i 2010 & 2016

## Kemoterapi



Januar 2007:  
taxan introduceret

Høj-risiko patienter allokeret til  
kemoterapi (N=14.457)

Taxan-baseret kemoterapi:  
10% i 2006  
90% i 2007  
98% i 2008  
97% i 2016

## Konklusion

Behandlinger bliver i et vist omfang introduceret før retningslinie træder i kraft.

Ændringer i retningslinier for systemisk behandling er implementeret indenfor et år, og for den lokoregionale behandling kan der gå mere end to år.

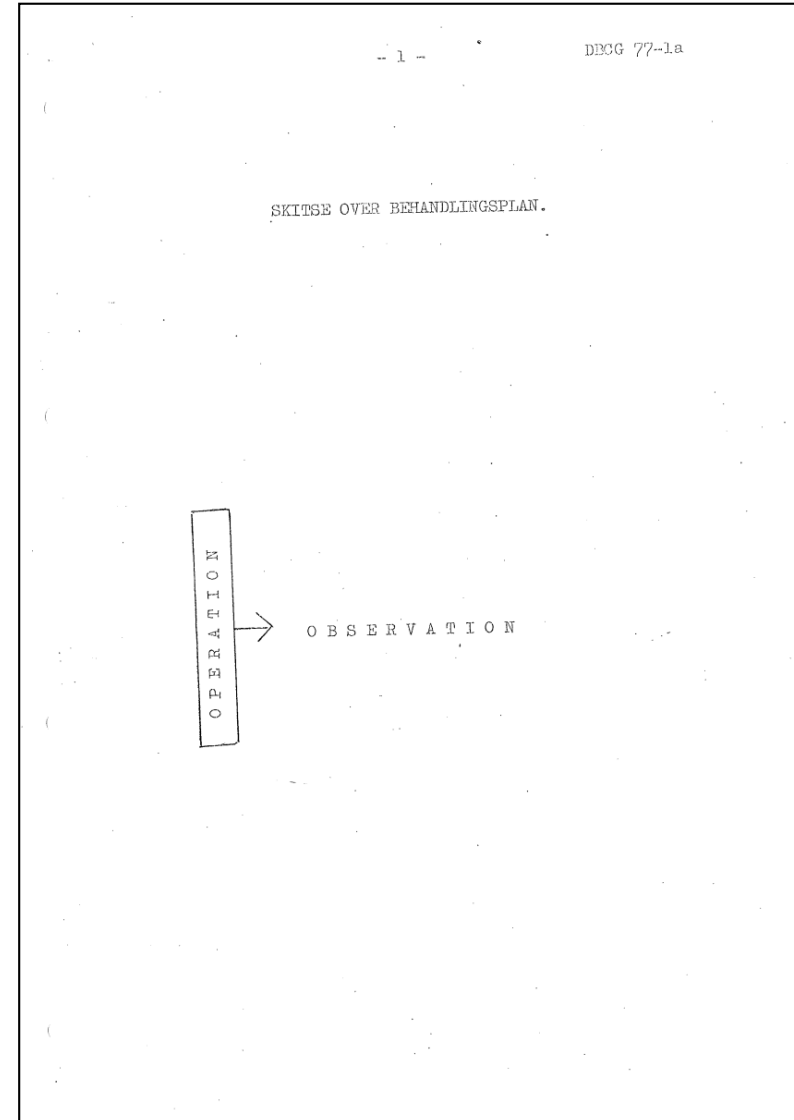
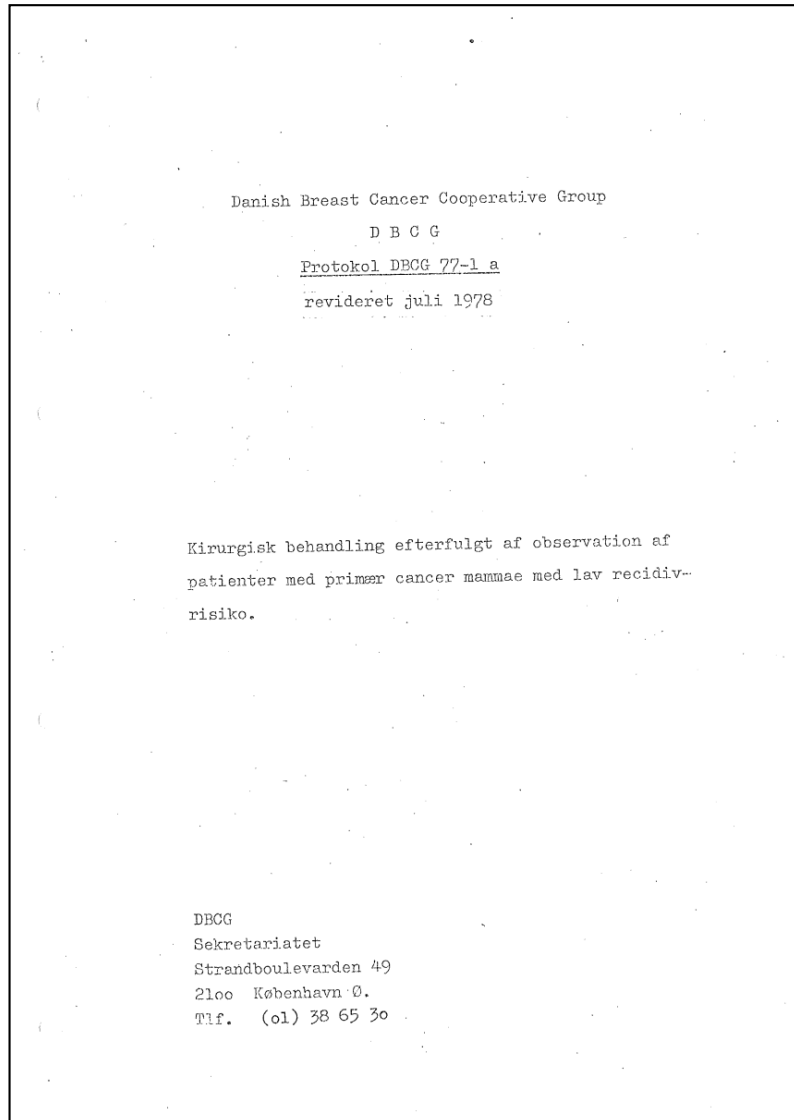
Kun udvalgte ændringer fra de seneste 10 år er monitoreret.

Der er ikke set på årsager til afvigelser, herunder komorbiditet.  
Regionale forskelle er ikke undersøgt.

**Conclusions:** Modifications of the DBCG guidelines were generally well implemented, but the time to full implementation varied from less than one year up to around five years. Our data is registry based and does not allow a closer analysis of the causes for delay in implementation of guideline modifications.

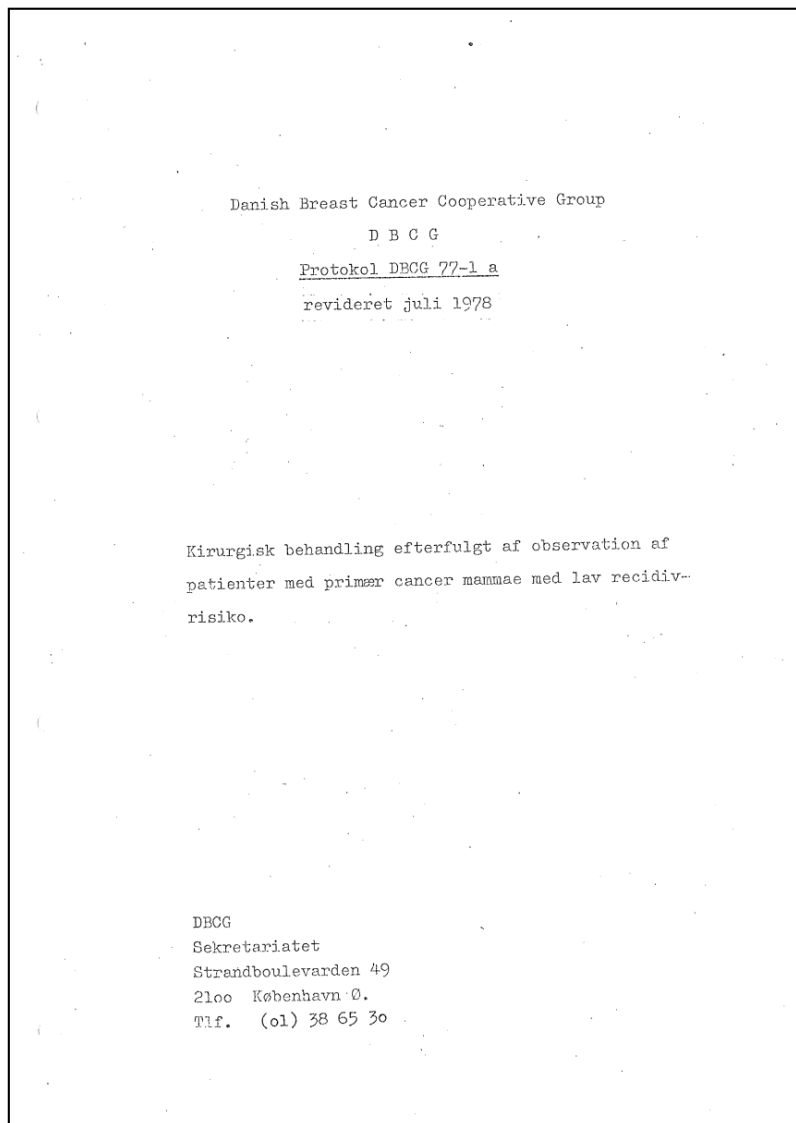
# Protokoller / Retningslinier

## DBCG 77 73 sider



# Protokoller / Retningslinier

DBCG 1977 73 sider



DBCG 2017 391 sider

## Retningslinier:

1. [DBCG](#)
2. [Diagnose](#)
3. [Patologi](#)
4. [Kirurgisk behandling](#)
5. [Postoperativ strålebehandling](#)
6. [Medicinsk behandling](#)
7. [Neoadjuverende kemoterapi ved brystkræft mhp. down-sizing og down-staging](#)
8. Kapitlet er udgået
9. [Opfølgning](#)
10. [Duktalt carcinoma in situ \(DCIS\)](#)
11. [Lobular carcinoma in situ \(LCIS\)](#)
12. [Anvendelse af sentinel node biopsi](#)
13. [Rekommandationer vedr. brystrekonstruktion](#)
14. [Behandling af primær inoperabel / lokoregional fremskreden cancer mammae](#)
15. [Behandling af brystkræft hos kvinder på 75 år eller ældre og/eller kvinder uanset alder med høj komorbiditet](#)
16. [Udredning og behandling af brystkræft i forbindelse med graviditet](#)
17. [Lokoregionært recidiv](#)
18. [Behandling af cancer mammae med fjerne metastaser](#)
19. [Arvelig cancer mammae - ovarii](#)
20. [Anbefaling om bevægelse/træning til kvinder opereret for brystkræft indenfor de første 8 uger postoperativt](#)
21. [Forløbsbeskrivelse for fysioterapi under brystkirurgiske patientforløb](#)
22. [Vejledning til udarbejdelse af retningslinier](#)

# Behandlingsallokering

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP - DBCG

MAMMASKEMA

<b>DBCG PATIENT GRUPPE (I eller II)</b>  Oplysninger til denne rubrik findes i de tonede felter på patologiskemaet.	Resultat af makroskopisk undersøgelse		Resultat af mikroskopisk undersøgelse	DBCG patient-gruppe
	Tumors største diameter	Indvækst i costae eller intercostal-muskulatur	Histologisk påvist: a. indvækst i hud og/eller b. gennemvækst af profunde resektionsflade og/eller c. indvækst i muskulatur og/eller d. lymfeknudemetastaser.	
	≤ 5 cm	nej	nej	I <input type="checkbox"/>
			ja	II <input type="checkbox"/>
	> 5 cm	ja	ja eller nej	II <input type="checkbox"/>
ja eller nej			II <input type="checkbox"/>	
<b>DBCG PROTOKOL (77-1a, 77-1b, 77-1c)</b>		Præmeno- eller menopausal	Postmenopausal	
	DBCG patientgruppe I	77-1a <input type="checkbox"/>	77-1a <input type="checkbox"/>	
	DBCG patientgruppe II	77-1b <input type="checkbox"/>	77-1c <input type="checkbox"/>	

## Behandlingsallokering

C: PROGNOSE GRUPPE.						
Alder	Tumor størrelse	Pos. lymfeknuder	Type og malign. grad	ER status (%pos)	HER-2 status	DBCg gruppe
≥60 år	≤ 10 mm	0	Duktal I, ? Lobulær I-II, ? Anden type	≥10% / ukendt Medulær(neg)	Negativ / ukendt	<input type="checkbox"/> I
				0-9%	Positiv	<input type="checkbox"/> II
			Duktal II-III/Lobulær III			<input type="checkbox"/> II
						<input type="checkbox"/> II
< 60 år	> 10 mm				<input type="checkbox"/> II	

D: MEDICINSK BEHANDLING.							
DBCg gruppe	HER2 status	ER status (%pos)	Alder	Menopause	Risiko-fakt.*	Behandl.**	Beh.'s-program
I						Ingen	<input type="checkbox"/> 2010 – a
II	Positiv	0 %				KT+ Tras	<input type="checkbox"/> 2010 – d,t
		≥1%				KT + Tras + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b,t
	Negativ	0 %				KT	<input type="checkbox"/> 2010 – d
		1-9%				KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
	≥10 %	<40 år				KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
			40-49 år		Nej	ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c
		≥ 50	Præmeno.	Nej		ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c
				Ja		KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
			Postmeno.	Nej		ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c
				Ja		KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b

**\*RISIKOFAKTORER:** For pt. ≥40 år med HER2 neg. og ER≥10% tilbydes KT når der er mindst én risikofaktor, er angivet med "Ja" nederfor.

Alder 40-49 år | Ja: Størrelse > 10mm eller node positiv eller duktal grad 2-3 eller lobulær grad 3

Præmenopausal og alder ≥ 50 år | Ja: Størrelse > 20mm eller node positiv eller duktal grad 2-3 eller lobulær grad 3

Postmenopausal og alder ≥ 50 år | Ja: DBCg score Q2-Q4 eller N4+ (≥4 positive lymfeknuder)

**\*\*BEHANDLING:** Hos gruppe II patienter gives bisfosfonat, hvis postmenopausale eller hvis præmenopausale beh. med ovariel suppression.



## Behandlingsallokering

C: PROGNOSE GRUPPE.						
Alder	Tumor størrelse	Pos. lymfeknuder	Type og malign. grad	ER status (%pos)	HER-2 status	DBCg gruppe
≥60 år	≤ 10 mm	0	Duktal I, ? Lobulær I-II, ? Anden type	≥10% / ukendt Medulær(neg)	Negativ / ukendt	<input type="checkbox"/> I
				0-9%	Positiv	<input type="checkbox"/> II
			Duktal II-III/Lobulær III			<input type="checkbox"/> II
					<input type="checkbox"/> II	
< 60 år	> 10 mm	≥ 1				<input type="checkbox"/> II
						<input type="checkbox"/> II

D: MEDICINSK BEHANDLING.							
DBCg gruppe	HER2 status	ER status (%pos)	Alder	Menopause	Risiko-fakt.*	Behandl.**	Beh.'s-program
I						Ingen	<input type="checkbox"/> 2010 – a
II	Positiv	0 %				KT+ Tras	<input type="checkbox"/> 2010 – d,t
		≥1%				KT + Tras + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b,t
	Negativ	0 %				KT	<input type="checkbox"/> 2010 – d
		1-9%				KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
		≥10 %	<40 år			KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b
	40-49 år			Nej	ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c	
				Ja	KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b	
	≥ 50		Præmeno.	Nej	ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c	
				Ja	KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b	
	Postmeno.		Nej	ET	<input type="checkbox"/> 2010 – c		
	Ja	KT + ET	<input type="checkbox"/> 2010 – b				

**\*RISIKOFAKTORER:** For pt. ≥40 år med HER2 neg. og ER≥10% tilbydes KT når der er mindst én risikofaktor, er angivet med "Ja" nederfor.

Alder 40-49 år	Ja: Størrelse > 10mm eller node positiv eller duktal grad 2-3 eller lobulær grad 3
Præmenopausal og alder ≥ 50 år	Ja: Størrelse > 20mm eller node positiv eller duktal grad 2-3 eller lobulær grad 3
Postmenopausal og alder ≥ 50 år	Ja: DBCg score Q2-Q4 eller N4+ (≥4 positive lymfeknuder)

**\*\*BEHANDLING:** Hos gruppe II patienter gives bisfosfonat, hvis postmenopausale eller hvis præmenopausale beh. med ovariel suppression.

*Acta Oncologica*, 2014; 53: 174-185

## Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer

BENT EJLERTSEN, MAJ-BRITT JENSEN & HENNING T. MOURIDSEN



### Population

- Postmenopausal kvinder DK
- EBC
- 1996- 2004
- RT N+ eller BCS
- Allokeret til ET 5 år

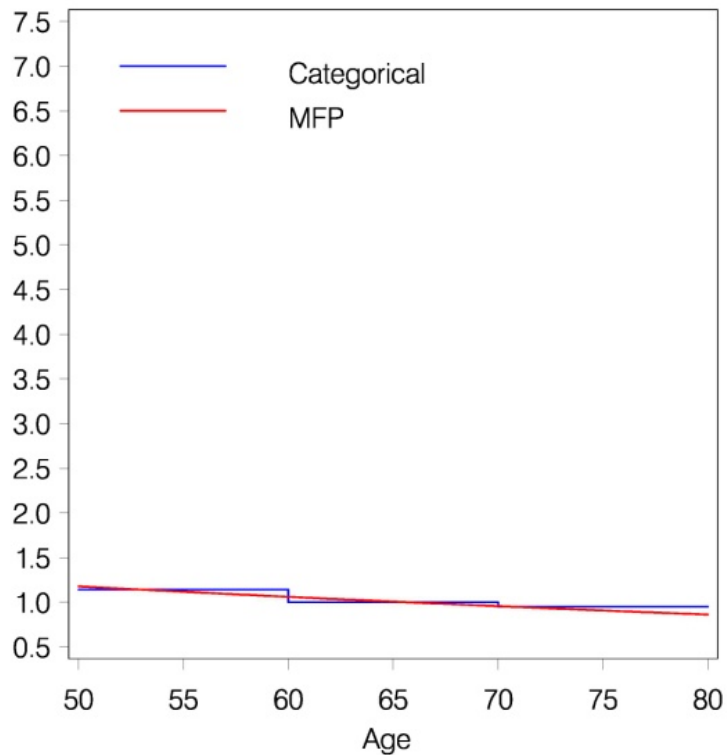
### End points

- Recurrence free-survival (RFS):  
Opr → loco-regional/fjern-recidiv
- Overall survival (OS):  
Opr → død
- Standardised mortality ratio (SMR):  
Observeret / forventet antal døde

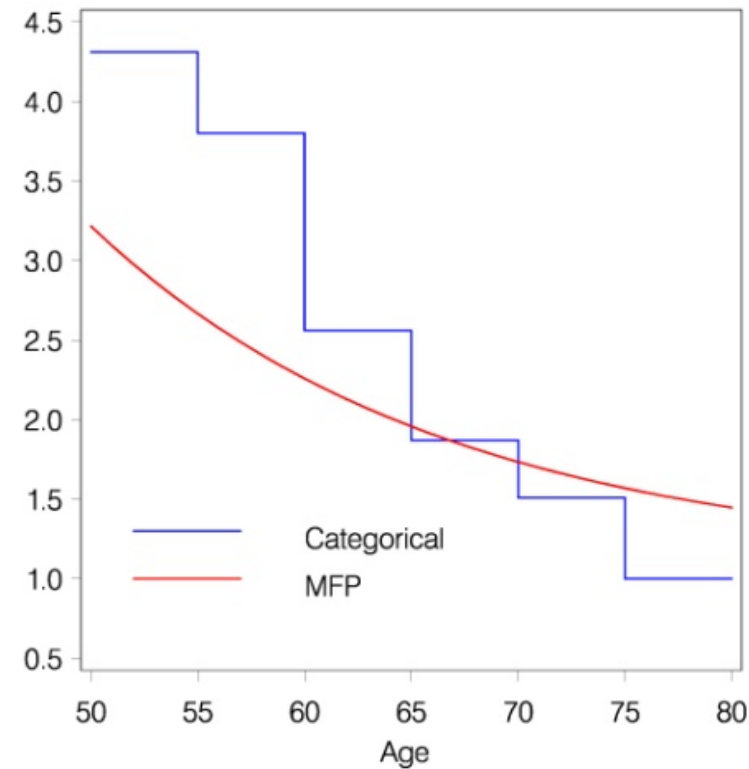
# Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer

Betydning af alder ved operation på tid til recidiv og SMR, relativt

Time to recurrence



Standardised mortality ratio



RR

- 4.31
- 3.80
- 2.56
- 1.87
- 1.51

## Prognostic Index; MFP regression model of SMR

Characteristics		$\beta$ coefficient
Age	Continuous	-0.0602
Tumor size	(Tumor size mm/100)	2.9910
	(Tumor size mm/100) <sup>2</sup>	-2.0650
Nodal status	(No. pos. nodes +1)/10	1.2837
	(No. pos. nodes +1)/10 x	-0.6777
	log(no. pos. nodes +1)/10	
Histological type	Lobular	0.1191
	Other than ductal or lobular	0.0897
Malignancy grade	Continuous	0.3212
Lymphovascular invasion	Present	0.2215
ER status	Continuous	-0.0025
Treatment adherence	Discontinuing	0.2557
Loco-regional therapy	BCS + radiotherapy	-0.3389
	Mastectomy + radiotherapy	-0.0825
AI cohort	Yes	-0.1717

	Low risk	Intermediate low risk	Intermediate high risk	High risk	Node positive
N	1586	1587	1587	1587	
SMR	0.96	1.58	2.43	5.86	
95% CI	0.86-1.06	1.43-1.75	2.21-2.61	5.46-6.29	
PSI score	Q1	Q2	Q3	Q4	N4+
	ET	Chemotherapy plus ET			

# SMR by Flowchart Risk-Group and Prognostic SMR Index (PSI)

