

*Vereniging van*  
**Integrale Kankercentra**

## **Evaluatie gebruik richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van het mammacarcinoom**

Vanuit de VIKC:

Margriet van der Heiden, VIKC, IKMN

Harriët Blaauwgeers, VIKC, IKA

Laetitia Veerbeek, VIKC, IKW

Otto Visser, VIKC, IKA

Tinie Benraadt, VIKC, IKA

Vanuit het NABON:

Prof. dr. E.J.Th. Rutgers

Prof. dr. V.C.G. Tjan-Heijnen

Drs. M.J.C. van der Sangen

Prof. dr. H. Struikmans

Prof. dr. J.W.R. Nortier

© VIKC, Utrecht

30 oktober 2007

## Inhoud

	Pagina
1. Achtergrond	3
2. Onderzoeksopzet	4
2.1 Indicatoren	4
2.2 Dataverzameling	4
2.3 Analyse en verslaglegging	4
3. Resultaten	5
3.1 Beschrijving van de populatie	5
3.2 Diagnostiek en pathologie	8
3.3 Behandeling	10
3.3.1 Chirurgie	10
3.3.2 Radiotherapie	14
3.3.3 Systemische therapie	15
3.3.4 Targeted therapy	20
3.4 Doorlooptijden	21
3.4.1 Doorlooptijden diagnostiek	21
3.4.2 Doorlooptijd naar eerste behandeling	22
3.4.3 Doorlooptijd naar tweede behandeling	24
4. Conclusies en aanbevelingen	25
4.1 Conclusies	25
4.2 Aanbevelingen	27

## 1. Achtergrond

In de afgelopen jaren zijn landelijke richtlijnen ontwikkeld voor de screening en diagnostiek (2000), de behandeling (2002, update in 2005) van het mammacarcinoom en de organisatie van diagnostiek en behandeling van mammapathologie (NABON nota 1999). Periodiek worden deze richtlijnen gereviseerd. Inzicht in hoeverre de richtlijnen in de dagelijkse praktijk worden toegepast en welke knelpunten bestaan bij het gebruik, zijn van groot belang bij eventuele revisies/updates en kunnen aanleiding zijn voor specifieke implementatieprojecten. Daarom is door de landelijke richtlijnwerkgroep *Behandeling mammacarcinoom* van het Nationaal Borstkankeroverleg Nederland (NABON) de wens uitgesproken het gebruik van de richtlijnen in kaart te brengen.

Het doel van de studie is meervoudig, te weten:

- inzicht verkrijgen in kenmerken van patiënten en tumoren en de bijbehorende behandeling;
- inzicht verkrijgen in het gebruik van de richtlijnen en de NABON nota in de dagelijkse praktijk;
- zichtbaar maken van eventuele knelpunten bij het toepassen van de richtlijnen in de dagelijkse praktijk.

De conclusies en aanbevelingen in hoofdstuk 4 zijn naar aanleiding van de resultaten door het NABON opgesteld. De aanbevelingen vormen de basis voor toekomstige updates van de richtlijnen en de NABON nota.

Deze studie is door de integrale kankercentra uitgevoerd op verzoek van en in samenspraak met het NABON.

## 2. Onderzoeksopzet

### 2.1 Indicatoren

Door de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep van het NABON zijn de navolgende indicatoren geformuleerd die de belangrijkste beslissingsmomenten in de richtlijnen beschrijven en als zodanig het diagnostische traject, de behandeling, de organisatie en toegankelijkheid van de zorg betreffen. Deze zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de NABON nota 2000:

Deelgebied	Indicator	Norm
Diagnostiek en pathologie	Diagnose preoperatief bekend	≥ 90%
	Bloom Richardson gradering bekend	≥ 90%
	ER/ PgR en her2neu bepaling bekend	≥ 90%
Chirurgie	SWK bij cT1/2cN0 tumoren uitgevoerd	≥ 90%
	OKD minimaal 10 klieren verwijderd	≥ 90%
	Maximaal 1 operatie aan de mamma bij MST	≥ 90%
Radiotherapie	Na MST bij invasief operabel mammacarcinoom	≥ 90%
	Na MST bij CIS	≥ 90%
	Na ablatio bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom	≥ 90%
Systemische therapie	Adjuvante chemotherapie bij invasief operabel mammacarcinoom	≥ 90%
	Neo-adjuvant chemotherapie bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom (< 70 jaar)	≥ 90%
	Hormonale therapie bij invasief operabel mammacarcinoom	≥ 90%
	Hormonale therapie bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom	≥ 90%
	Targeted therapy bij indicatie	≥ 90%
Doorlooptijden	1 <sup>e</sup> polibezoek tot diagnose	≥ 90% <7 dgn
	Diagnose tot chirurgie	≥ 90% <21 dgn
	Diagnose tot neo-adj chemotherapie	≥ 90% <21 dgn
	Radiotherapie na chirurgie	≥ 90% <28 dgn
	Chemotherapie na chirurgie	≥ 90% <28 dgn

### 2.2 Dataverzameling

Ter bepaling van deze indicatoren is een itemlijst opgesteld. In de ziekenhuizen zijn, naast de standaard items van de kankerregistratie, extra gegevens verzameld door de medewerkers van de kankerregistratie. Ten einde misverstanden over de inhoud en de interpretatie van de extra gegevens te voorkomen zijn schriftelijke afspraken over de wijze van coderen vastgelegd in een specifieke handleiding.

In twee IKC regio's (IKA en IKMN) zijn de gegevens verzameld over de incidentieperiode van november 2005 tot en met februari 2006. Alle ziekenhuizen in beide regio's (n =28) hebben hiervoor van te voren toestemming gegeven. Alle vrouwen, gediagnosticeerd met primair mammacarcinoom in de genoemde periode zijn geïnccludeerd. In geval van een tweezijdige tumor is slechts 1 tumor meegenomen in de analyses (te weten de tumor met het hoogste stadium).

In aanvulling op deze dataset heeft één IKC (IKW) gegevens aangeleverd die zijn verzameld voor een regionaal project, waarvan de meeste items overeenkomen met de gegevens die ten behoeve van dit project verzameld zijn. De incidentieperiode voor het IKW bestrijkt januari en februari 2006.

### 2.3 Analyse en verslaglegging

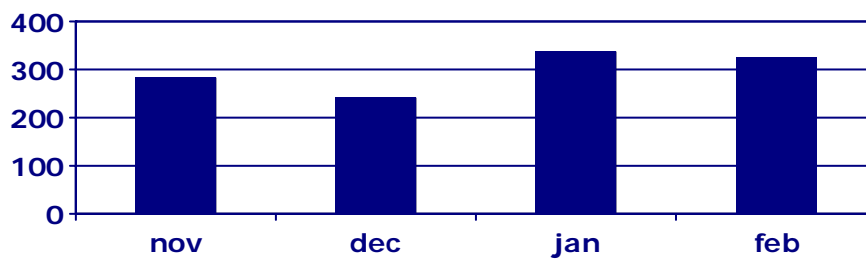
De verzamelde gegevens zijn in eerste instantie regionaal geanalyseerd en gerapporteerd tijdens een tumorwerkgroep vergadering. Vervolgens zijn de gegevens geaggregeerd geanalyseerd en besproken binnen het NABON. Door het NABON zijn conclusies en aanbevelingen verbonden aan de uitkomsten.

### 3. Resultaten

#### 3.1 Beschrijving van de populatie

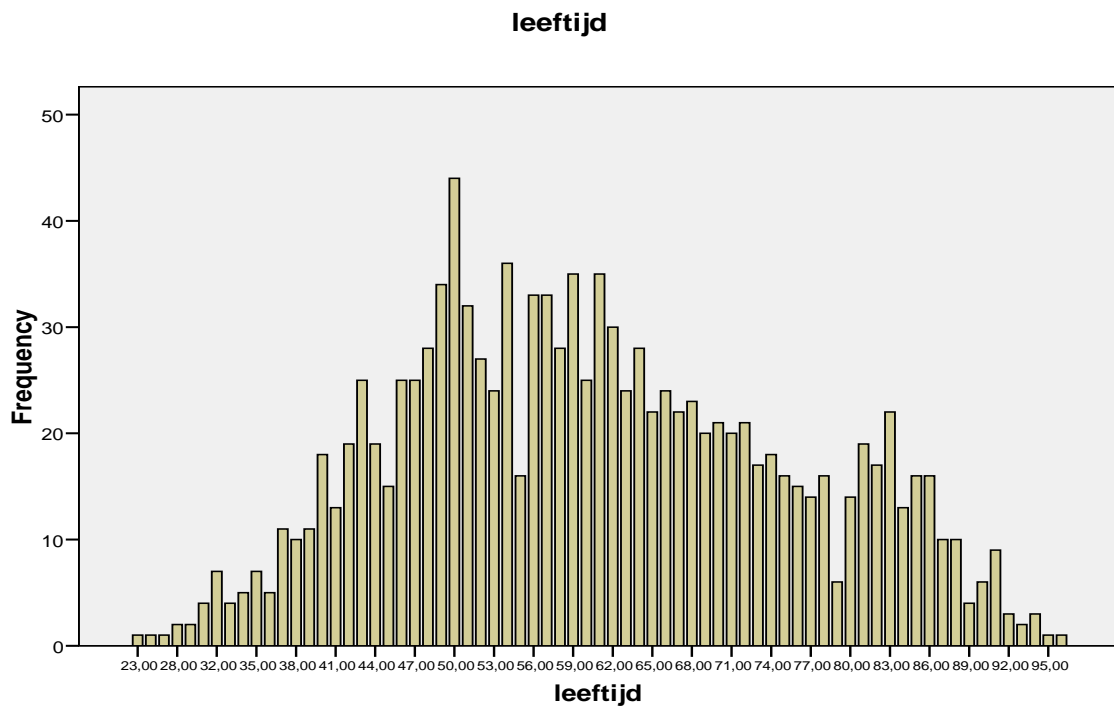
1. Aantal tumoren over de tijd (De IKW-regio heeft patiënten aangeleverd over de maanden januari 2006 en februari 2006)

	Aantal	%
november 2005	282	24%
december 2005	240	20%
januari 2006	337	28%
februari 2006	324	27%
Totaal	1183	100%



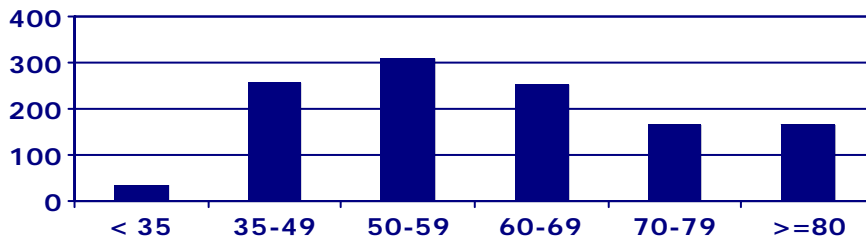
2. Verdeling naar leeftijd

2.1 Gemiddelde leeftijd: 61 jaar (range 23 – 97 jaar)



## 2.2 Leeftijd in groepen, vergeleken met gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR)

	NABON		NKR (2003)	
	Aantal	%	Aantal	%
<= 35	34	3%	265	2%
36-49	258	22%	2781	22%
50-59	308	26%	3560	28%
60-69	253	21%	2614	20%
70-79	164	14%	2087	16%
80 en ouder	166	14%	1494	12%
Totaal	1183	100%	12801	100%



### 3.1 Verdeling naar lateralisatie

	Aantal	%
Links	597	50%
Rechts	586	50%
Totaal	1183	100%

### 3.2 Verdeling naar sublokalisatie

	Aantal	%
tepel	12	1%
centraal	80	7%
upper inner	142	12%
lower inner	69	6%
upper outer	433	37%
lower outer	96	8%
axillary tail	9	1%
mediaal	44	4%
caudaal	50	4%
lateraal	96	8%
craniaal	98	8%
overlappend	40	3%
onbekend	14	1%
Totaal	1183	100%

#### 4. Tumorgedrag

NB onder in situ tumoren vallen zowel de ductaal CIS als de (veel zeldzamere) lobulair CIS.

	NABON		NKR (2003)	
	Aantal	%	Aantal	%
In situ	118	10%	1114	8,7%
Invasief	1065	90%	11687	91,3%
Totaal	1183	100%	12801	100,0%

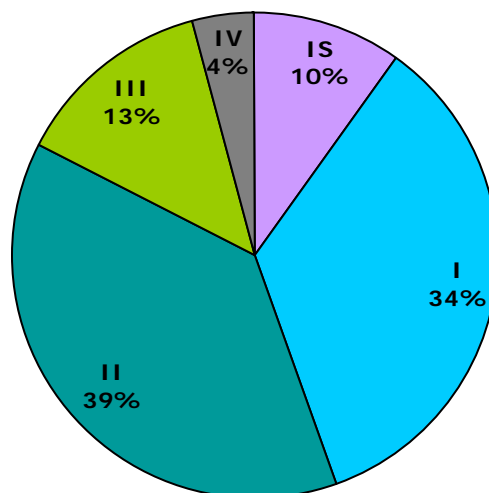
#### 5. Gradering (Bloom-Richardson gradering)

	Aantal	%
Graad I	212	18%
Graad II	446	38%
Graad III	357	30%
Onbekend	168	14%
Totaal	1183	100%

NB de 14% onbekenden zijn verspreid over alle tumorgroottes en stadia, bij de stadium IV tumoren is van de helft de gradering onbekend.

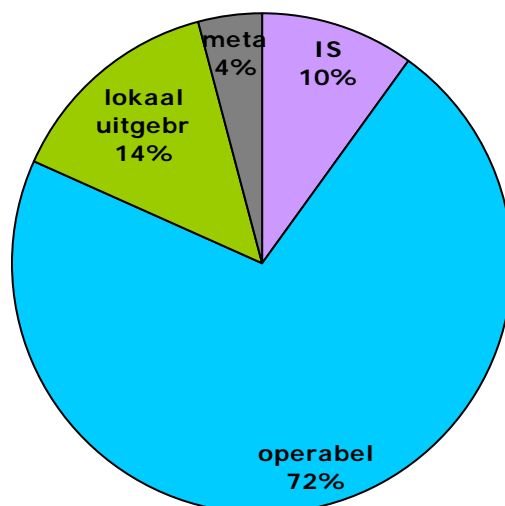
#### 6. Verdeling stadium

	stadium mammacarcinoom	
	Aantal	%
IS	118	10%
I	406	34%
IIA	318	27%
IIB	130	11%
IIIA	74	6%
IIIB	29	2%
IIIC	54	5%
IV	49	4%
onbekend	5	1%
Totaal	1183	100%



In de richtlijn *Behandeling van het mammacarcinoom* wordt een andere stadium verdeling gebruikt dan bovenstaand. Een deel van stadium II (T3 tumoren) verschuiven naar de lokaal uitgebreide tumoren bij onderstaande stadium indeling.

	Aantal	%
IS	118	10%
operabel mamma	843	71%
lokaal uitgebreid mamma	168	14%
gemetastaseerd mamma	49	4%
stadium onbekend	5	1%
Totaal	1183	100%



### 3.2 Diagnostiek en pathologie

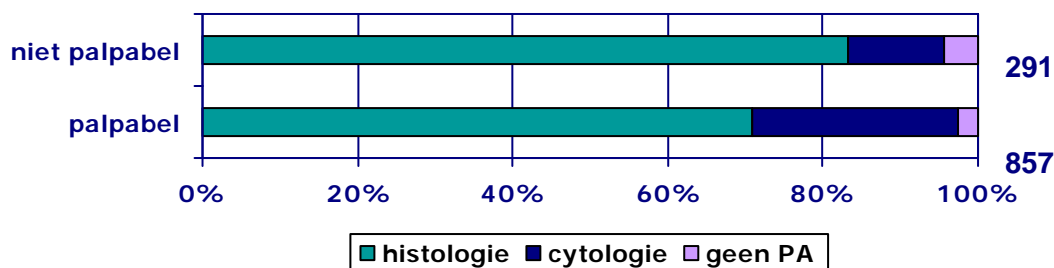
#### 1. Percentage palpabele tumor

	Aantal	%
niet palpabel	291	25%
palpabel	857	72%
onbekend	35	3%
Totaal	1183	100%

2. Verdeling basis voor pre-behandeling diagnose (IKW regio heeft deze gegevens niet kunnen aanleveren).

Uitgangspunt bij diagnostiek zijn drie peilers: palpatie, beeldvormende diagnostiek (mammografie en/of echografie) en pathologisch onderzoek (cytologie en/of histologie). Bij minstens 90% van de patiënten dient voor aanvang van de behandeling de volledige diagnostiek te zijn uitgevoerd.

	niet palpabel		palpabel		totaal	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Alleen lichamelijk en/of beeldvormend onderzoek	11	5%	18	2%	29	3%
Cytologisch	30	12%	191	27%	221	23%
Histologisch	203	83%	507	71%	710	74%
Totaal	244	100%	716	100%	961	100%



3. Verdeling hormoonreceptorstatus; ER (bij deze analyse zijn alleen de invasieve tumoren meegenomen).

	Aantal	%
niet bepaald	17	2%
positief (>10%)	847	79%
negatief (<=10%)	195	18%
niet te beoordelen	6	1%
Totaal	1065	100%



4. Verdeling hormoonreceptorstatus; PgR (bij deze analyse zijn alleen de invasieve tumoren meegenomen).

	Aantal	%
niet bepaald	18	2%
positief (>10%)	646	61%
negatief (<=10%)	384	36%
niet te beoordelen	17	2%
Totaal	1065	100%

5a Definitieve uitslag Her2Neu bepaling (bij deze analyse zijn alleen de invasieve tumoren meegenomen).

Definitieve uitslag na immunohistochemie bepaling en/of op indicatie amplificatietest (FISH/CISH):

- Her2Neu IHC negatief, 1+ of 2+ met een negatieve FISH zijn in de definitieve uitslag negatief.
- Her2Neu IHC van 2+ met een positieve FISH en Her2Neu IHC van 3+ zijn in de definitieve uitslag positief.

	Aantal	%
negatief	812	76%
2+ zonder FISH	11	1%
positief	165	16%
niet bepaald	77	7%
Totaal	1065	100%

5b Uitslag Her2Neu immunohistochemie bepaling t.o.v. amplificatietest

Her2Neu IHC bepaling	Totaal n	negatieve FISH		positieve FISH		niet bepaald / nvt FISH	
		Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
negatief	498	15	3%	0	0%	483	97%
1+	136	16	12%	0	0%	120	88%
2+	65	41	63%	18	28%	6	9%
3+	121	2	1%	17	15%	102	84%
niet bepaald	62	0	0%	0	0%	62	100%
Totaal	882	74	8%	35	4%	773	88%

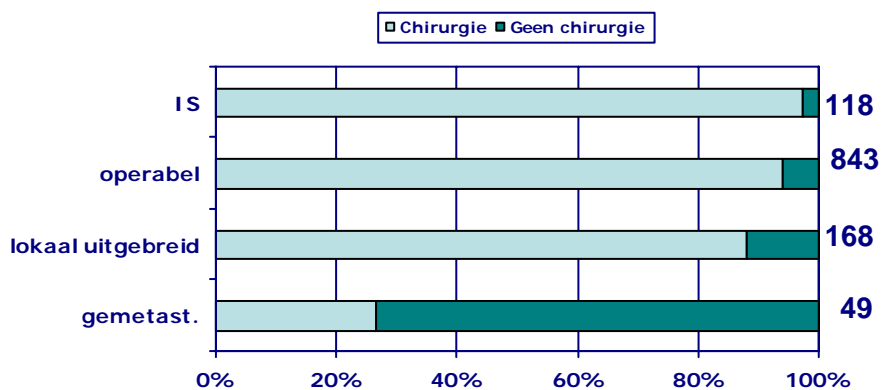
### 3.3 Behandeling

#### 3.3.1 Chirurgie

##### 1. Aantal chirurgisch behandeld

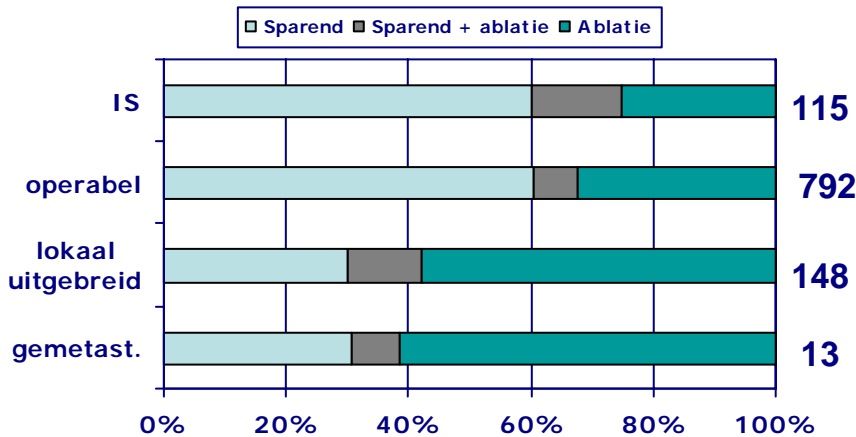
	IS		operabel mamma		lokaal uitgebreid mamma		gemetastaseerd mamma		Totaal	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Geen chirurgie	3	3%	51	6%	20	12%	36	73%	110	9%
Chirurgie	115	97%	792	94%	148	88%	13	27%	1068	91%
Totaal	118	100%	843	100%	168	100%	49	100%	1178	100%

NB Van de 51 patiënten met operabel mamma die geen chirurgie hebben gehad, waren er 45 patiënten 80+, vijf tussen de 70 en 80 en één onder de 70 jaar.



##### 2. Type chirurgie

	IS		operabel mamma		lokaal uitgebreid mamma	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
sparend	69	60%	477	60%	44	30%
sparend gevolgd door ablatie	17	15%	59	7%	18	12%
ablatie	29	25%	255	32%	85	57%
chirurgie onbekend	0	0%	1	0%	1	1%
Totaal	115	100%	792	100%	148	100%



### 3. Type lymfeklierstadiëring

Bij een cT1/cT2 en cN0 vindt bij 91% okselklierstadiëring door middel van een SWK plaats.

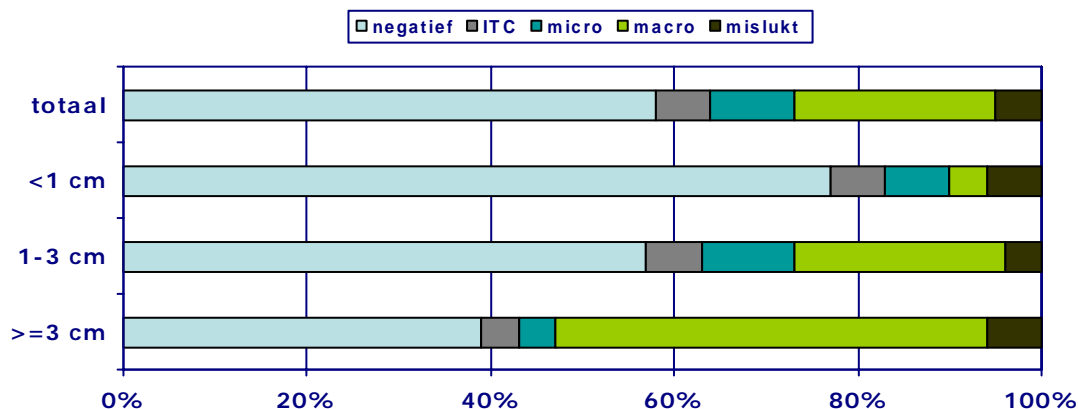
	cT1		cT2		cT3		cT4	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
SWK	337	53%	81	28%	2	6%	2	4%
SWK waarna OKD	165	26%	72	25%	2	6%	1	2%
OKD	87	13%	87	31%	24	71%	13	29%
geen stadiëring	50	8%	45	16%	6	17%	30	65%
Totaal	639	100%	285	100%	34	100%	46	100%

NB Er is géén onderverdeling gemaakt naar cN0 of cN+

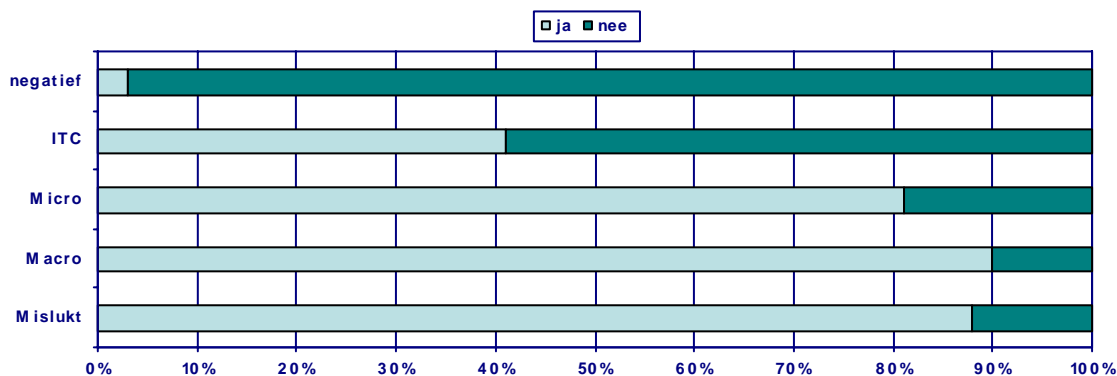
### 4. Uitkomst schildwachtklierprocedure

	Totaal		cT1		cT2		cT3		cT4	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
negatief	385	38%	302	47%	78	27%	3	9%	2	4%
ITC	40	4%	34	5%	6	2%	0	0%	0	0%
micro meta's	59	6%	47	8%	12	4%	0	0%	0	0%
macro meta's	147	15%	97	15%	48	17%	1	3%	1	2%
mislukt	29	3%	21	3%	8	3%	0	0%	0	0%
niet uitgevoerd /onbekend	344	34%	138	22%	133	47%	30	88%	43	94%
Totaal	1004	100%	639	100%	285	100%	34	100%	46	100%

Voor de T1 en T2 tumoren geldt de volgende uitslag na een schildwachtklierprocedure:



In de volgende grafiek is te zien of er een aanvullende OKD is gedaan na SWK (t.o.v. de uitslag van de SWK).



5a. Aantal onderzochte klieren in SWK preparaat (selectie: SWK uitgevoerd en niet mislukt)

Onderzochte klieren	Aantal	%
1	320	46%
2	212	30%
3	86	12%
4	46	7%
5	22	3%
6	3	0%
7	4	1%
8	1	0%
9	3	0%
Totaal	697	100%

5b. Aantal positieve klieren in SWK preparaat

Positieve klieren	Aantal	%
0	493	70%
1	166	24%
2	36	5%
3	7	1%
4	2	0%
5	1	0%
Totaal	705	100%

6a. Aantal onderzochte klieren na okselklierdissectie, inclusief de verwijderde klieren tijdens de SWK procedure

Onderzochte klieren	Aantal	%
1	2	0%
2	3	1%
3	3	1%
4	2	0%
5	5	1%
6	6	1%
7	7	1%
8	19	4%
9	16	3%
10	27	6%
11	28	6%
12	39	8%
13	18	4%
14	37	8%
15	33	7%
16	31	6%
17	26	5%
18	28	6%
19	29	6%
20 +	125	52%
Totaal	484	100%

6b. Aantal positieve klieren na okselklierdissectie, inclusief de uitkomst van verwijderde klieren tijdens de SWK procedure

Positieve klieren	Aantal	%
0	114	24%
1	140	29%
2	71	15%
3	35	7%
4	19	4%
5	8	2%
6	13	3%
7	10	2%
8	12	2%
9	7	1%
10	5	1%
11	7	1%
12	5	1%
13	2	0%
14	4	1%
15	3	1%
16	4	1%
17	3	1%
18	3	1%
19	3	1%
20 +	16	3%
Totaal	485	100%

norm: De okselklierdissectie kan als voldoende diagnostisch worden beschouwd als er 10 of meer lymfklieren zijn geïdentificeerd.

In 87% (421 van 485) van de okselklierdissecties zijn 10 of meer klieren geïdentificeerd.

### 7. Aantal operaties aan de mamma bij MST

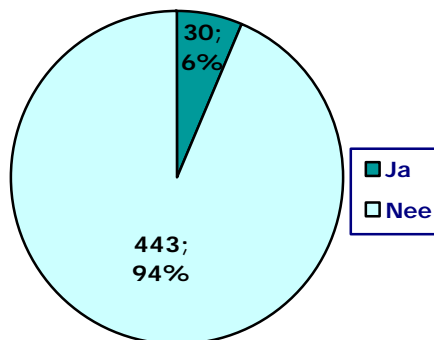
Het betreft het aantal operaties aan de mamma bij patiënten die in eerste instantie een MST kregen. De schildwachtklieprocedure en de okselklierdissectie zijn niet meegeteld. Wel is meegeteld een excisiebiopt pro diagnosi.

Gemiddeld aantal operaties : 1,3  
 Mediaan : 1 operatie  
 % patiënten met 1 operatie : 73%

	IS		operabel mamma		lokaal uitgebreid mamma	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
1	52	60%	398	76%	36	63%
2	30	35%	117	22%	21	37%
3	4	5%	10	2%	0	0%
4	0	0%	1	0%	0	0%
Totaal	86	100%	526	100%	57	100%

### 8. Aantal directe borstreconstructies bij ablatie

	Aantal	%
nee	443	93%
ja	30	6%
onbekend	2	0%
totaal	475	100%



### 9. Verdeling lokale radicaliteit (inclusief CIS)

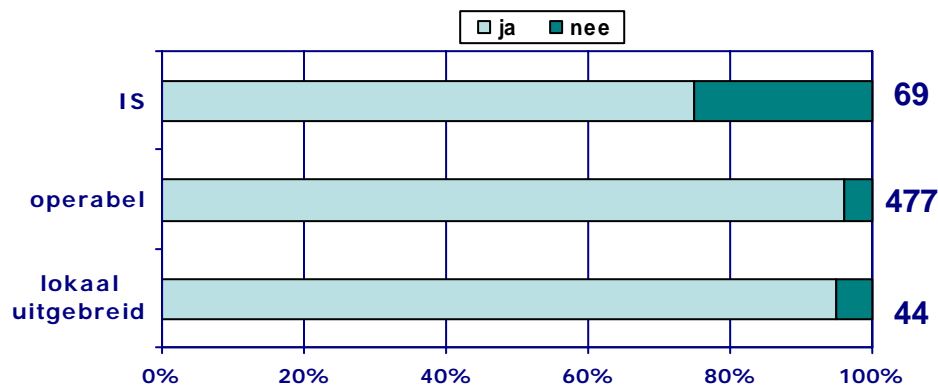
snijvlakken	sparend		sparend gevolgd door ablatie		ablatie	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
tumorvrij	530	89%	82	85%	358	95%
focaal irradicaal	45	8%	13	13%	11	3%
> focaal irradicaal	7	1%	1	1%	1	0%
Onbekend / nvt	13	2%	1	1%	8	2%
Totaal	595	100%	97	100%	378	100%

### 3.3.2 Radiotherapie

#### 1. Aantal radiotherapeutisch behandeld

	sparend		sparend gevolgd door ablatio		ablatio		geen chirurgie	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Geen RT	42	7%	74	76%	279	74%	100	90%
Wel RT	553	93%	23	24%	99	26%	11	10%
Totaal	595	100%	97	100%	378	100%	111	100%

#### 2. Radiotherapie na MST

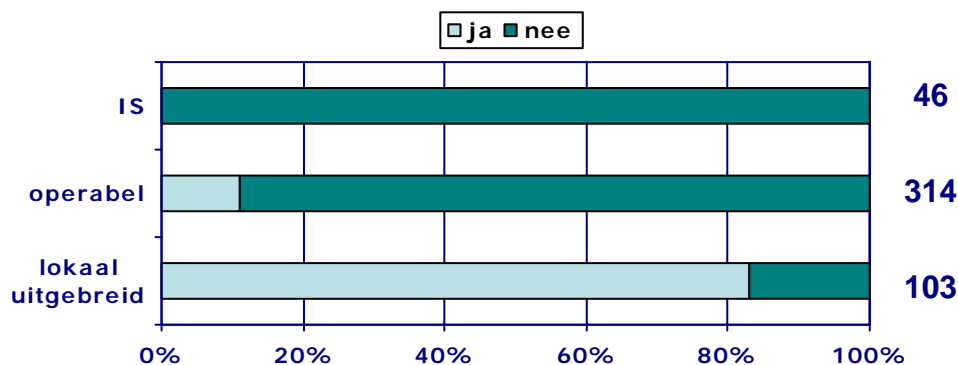


Bij *IS* kregen 17 van de 69 patiënten (=25%) geen RT na mammasparende ingreep. Als hierbij gekeken wordt naar leeftijdsgroepen, is het percentage dat geen RT kreeg 17% tot 70 jaar, 50% tussen 70 en 80 jaar en 100% boven de 80 jaar.

Bij de patiënten met een *invasieve operabele tumor* kregen 20 van de 477 (=4%) geen radiotherapie na mammasparende ingreep. Als hierbij gekeken wordt naar leeftijdsgroepen, is het percentage dat geen RT kreeg 1% tot 70 jaar, 9% tussen 70 en 80 jaar en 45% boven de 80 jaar.

Bij de lokaal uitgebreide tumoren kregen 2 patiënten geen radiotherapie na een mammasparende ingreep. Beide patiënten zijn jonger dan 70 jaar. De differentiatiegraad (Bloom Richardson) van de tumoren is in beide gevallen 3.

#### 3. Radiotherapie na mastectomie



Na een mastectomie: van patiënten met N-stadium van  $\geq N2$  en een T-stadium van  $\geq T3$  kreeg 78% (87 van 111) radiotherapie. Dit was 83% bij de tumoren met een lokaal uitgebreid mammacarcinoom (86 van 103) en 13% (1 van 7) bij de patiënten een gemetastaseerd mammacarcinoom.

### 3.3.3. Systemische therapie

#### 1. Aantal chemotherapeutisch behandeld, indien M0

	Aantal	%
ja, neo adjuvant	51	14%
ja, adjuvant	322	84%
ja, neo-adjuvant en adjuvant	5	1%
enige behandeling	4	1%
Totaal	382	100%

#### 2. Soort chemotherapie

	ja, neo adjuvant		ja, adjuvant	
	Aantal	%	Aantal	%
Antracyclines bevattend	28	55%	214	66%
Taxanen bevattend	8	16%	80	24%
Overig	15	29%	23	8%
Onbekend	0	0%	5	2%
Totaal	51	100%	322	100%

#### 3. Aantal hormonaal behandeld, indien M0

	Aantal	%
ja, neo adjuvant	11	2%
ja, adjuvant	434	87%
Als enige behandeling	56	11%
Totaal	501	100%

#### 4. Aard aanvullende hormonale therapie

NB Er is niet geregistreerd of patiënten pre- of post-menopauzaal zijn. Tevens is er geen rekening gehouden met patiënten die eventueel als gevolg van de adjuvante chemotherapie post-menopauzaal zijn geworden.

	Aantal	%
tamoxifen	238	48%
LHRH	3	1%
tamoxifen + LHRH	18	4%
aromataseremmer	117	23%
ovariëctomie	1	0%
aromataseremmer + tamoxifen	84	17%
anders, te weten	35	7%
Onbekend	6	1%
Totaal	501	100%

## 5. Systemische behandeling invasief operabel mammacarcinoom volgens richtlijn

### 5.1 Invasief operabel mammacarcinoom, N0, =< 35 jaar

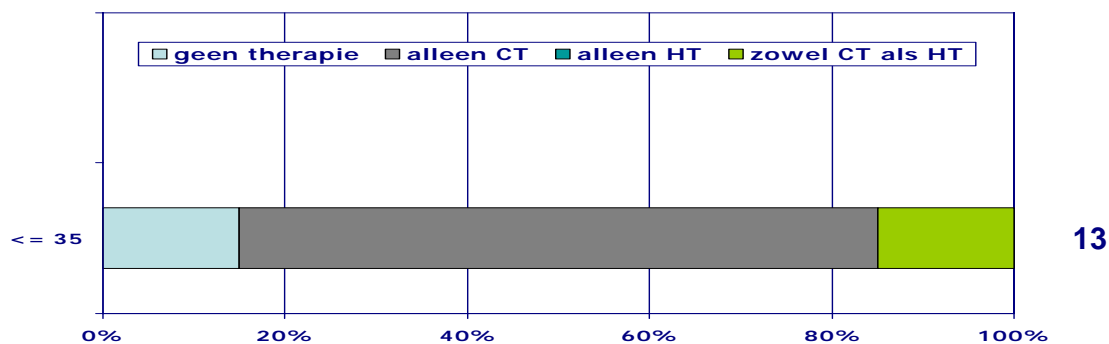
Norm:

graad I kleiner dan 1 cm → geen chemotherapie

overigen: chemotherapie, hormonaal afhankelijk van ER/PgR status

	Aantal	%	Opmerking
Geen therapie	2	15%	1 ER/PgR neg; 1 ER/PgR pos.
Alleen chemotherapie	9	69%	2 ER/PgR positief
Zowel hormonale als chemotherapie	2	15%	2 ER/PgR positief
Totaal	13	100%	

De 2 patiënten die geen therapie hebben gekregen hebben beiden een tumor kleiner dan 1 cm, maar wel graad II respectievelijk graad III tumor.



### 5.2 Invasief operabel mammacarcinoom, N0, > 35 jaar.

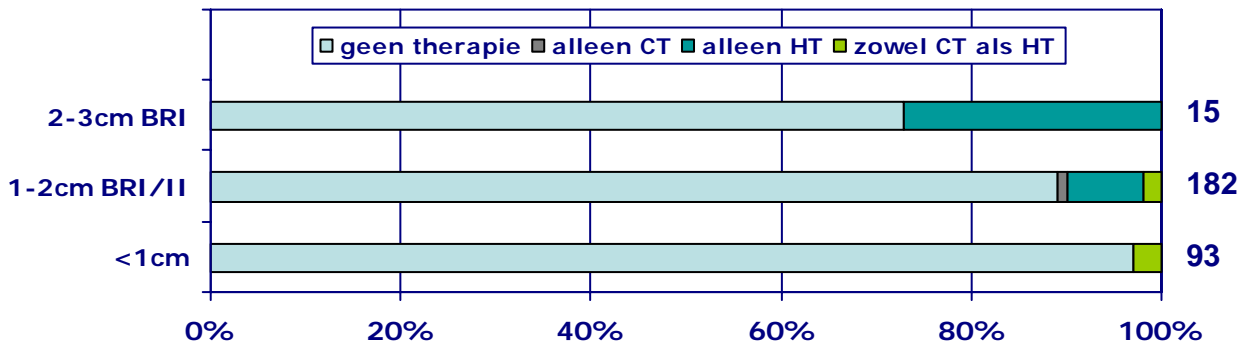
Norm:

	BR I	BR II	BR III
<1 cm	Geen therapie	Geen therapie	Geen therapie
1-2 cm	Geen therapie	Geen therapie	Als N+ patiënten
2-3 cm	Geen therapie	Als N+ patiënten	Als N+ patiënten
>= 3 cm	Als N+ patiënten	Als N+ patiënten	Als N+ patiënten

		Aantal				% volgens richtlijn *	% over behandeling	% onder behandeling
			geen	alleen chemo	alleen hormonaal			
< 1 cm	BR I	44	42	0	0	2	95%	5%
	BR II	40	40	0	0	0	100%	
	BR III	9	8	0	0	1	89%	11%
1 – 2 cm	BR I	68	63	1	4	0	89%	11%
	BR II	114	100	1	10	3	88%	12%
	BR III	63		Als N+			89%	11%
2 – 3 cm	BR I	15	11	0	4	0	73%	27%
	BR II	49		Als N+			84%	16%
	BR III	42		Als N+			86%	14%
>=3 cm	BR I	3		Als N+			100%	
	BR II	12		Als N+			83%	8%
	BR III	13		Als N+			76%	23%

\* % volgens richtlijn bevat alleen het aandeel patiënten dat exact de behandeling hebben gehad die verwacht wordt op basis van de beschreven kenmerken. Voor de rest van de groep is onderscheid gemaakt tussen onder- en overbehandeling. NB hierbij is geen rekening gehouden met andere kenmerken van de patiënt en/of de tumor die mogelijk het afwijken van de richtlijn kunnen verklaren.

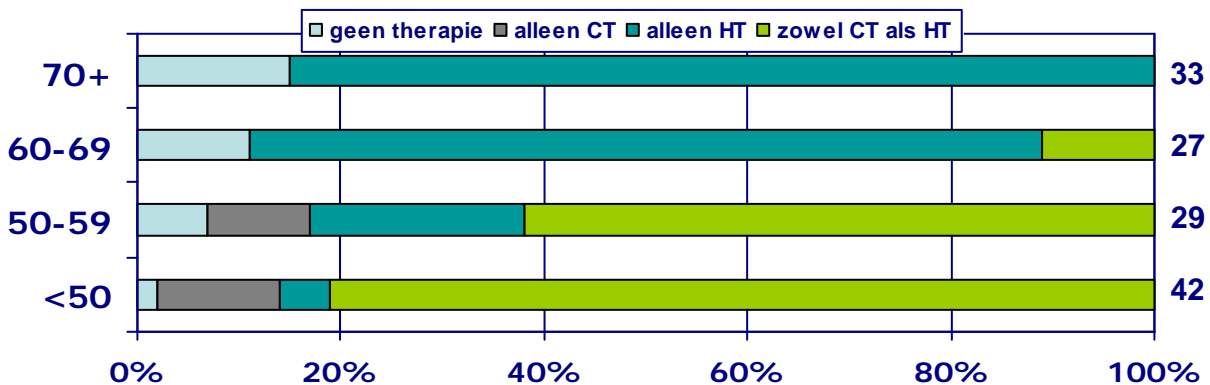


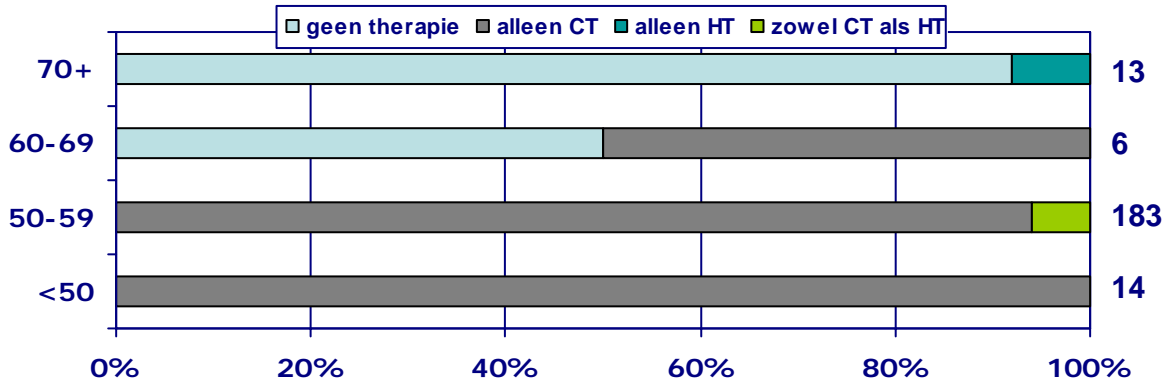


Norm voor N0 als N+ :

	<50	50-59	60-69	>= 70
ER+ en/of PgR +	Chemotherapie Hormonale therapie	Evt chemotherapie Hormonale therapie	Evt chemotherapie Hormonale therapie	Hormonale therapie
ER- en PgR-	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie	Geen advies

			Aantal	geen	alleen chemo	alleen hormonaal	chemo en hormonaal	% volgens richtlijn	% over behandeling	% onder behandeling
ER+ en/of PgR+	leeftijd in groepen	<50	42	1	5	2	34	81%	-	19%
		50-59	29	2	3	6	18	83%	-	17%
		60-69	27	3	0	21	3	89%	-	11%
		70+	33	6	0	27	0	85%	-	15%
ER- en PgR-	leeftijd in groepen	<50	14	0	14	0	0	100%	-	-
		50-59	18	0	17	0	1	94%	6%	-
		60-69	6	3	3	0	0	50%	-	50%
		70+	13	12	0	1	0	92%	8%	-

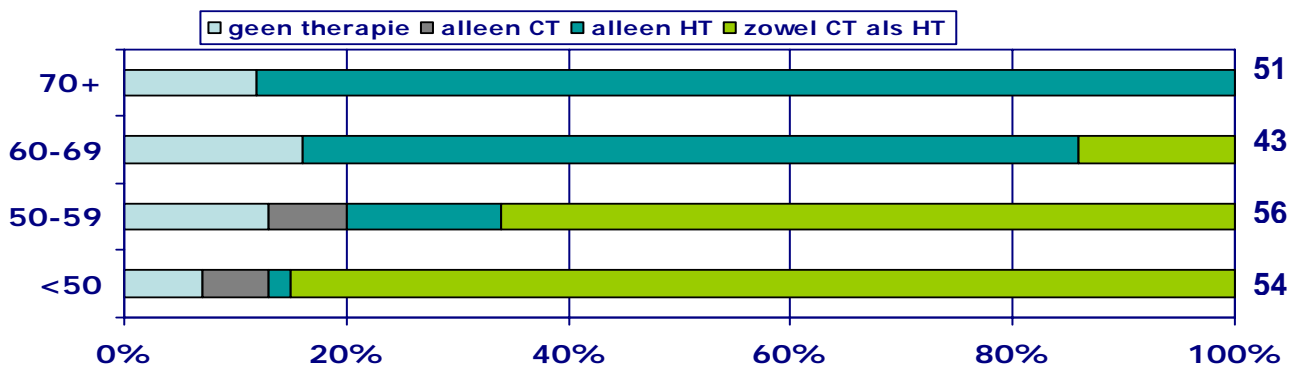




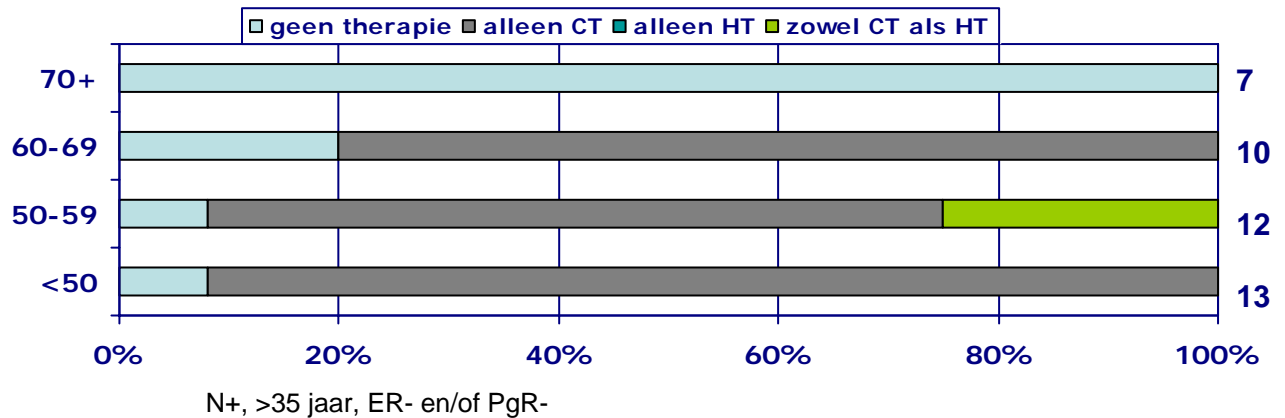
### 5.3 Invasief operabel mammacarcinoom, N+

	<50	50-59	60-69	>= 70
ER+ en/of PgR +	Chemotherapie Hormonale therapie	Evt chemotherapie Hormonale therapie	Evt chemotherapie Hormonale therapie	Hormonale therapie
ER- en PgR-	Chemotherapie	Chemotherapie	Chemotherapie	Geen advies

		Aantal	geen	alleen chemo	alleen hormonaal	chemo en hormonaal	% volgens richtlijn	% over behandeling	% onder behandeling
ER+ en/of PgR+	leeftijd in groepen <50	54	4	3	1	46	85%	-	15%
	50-59	56	7	4	8	37	80%	-	20%
	60-69	43	7	0	30	6	84%	-	16%
	70+	51	6	0	45	0	88%	-	12%
ER- en PgR-	leeftijd in groepen <50	13	0	12	0	1	92%	8%	-
	50-59	12	1	8	0	3	67%	25%	8%
	60-69	10	2	8	0	0	80%	-	20%
	70+	7	7	0	0	0	100%	-	-



N+, > 35 jaar, ER+ en/of PgR+



## 6. Systemische behandeling lokaal uitgebreid mammacarcinoom volgens richtlijn

### 6.1 Chemotherapie bij klinisch lokaal uitgebreid mammacarcinoom

Van de patiënten onder de 70 jaar met een klinisch lokaal uitgebreid mammacarcinoom (cT3/T4 en/of cN2/N3 en M0) krijgt 67% neo-adjuvante chemotherapie.

	<70 jaar		≥ 70 jaar		totaal	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Geen chemotherapie	4	9%	25	93%	29	42%
Neo-adjuvant	28	65%	2	7%	30	43%
Neo-adjuvant en adjuvant	1	2%	-	-	1	1%
Adjuvant	7	17%	-	-	7	10%
Chemo enige behandeling	3	7%	-	-	3	4%
Totaal	43	100%	27	100%	70	100%

### 6.1 Hormonale therapie bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom

NB minstens 90% van de patiënten dient hormonale therapie te hebben gehad.

	Aantal	%
Geen hormonale therapie	40	24%
Hormonale therapie	128	76%
Totaal	168	100%

### 3.3.4 Targeted therapy

Onderstaande tabel laat van de totale onderzoekspopulatie zien wat de uitslag is van de Her2Neu bepaling is en of er Trastuzumab is gegeven.

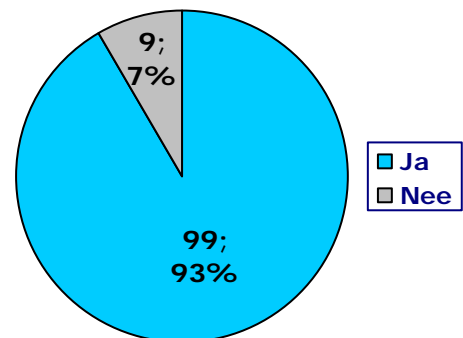
Definitieve Her2Neu uitslag	Geen Trastuzumab		Trastuzumab	
	Aantal	%	Aantal	%
negatief	820	76%	0	0%
2+ zonder FISH	13	1%	0	0%
positief	63	6%	106	100%
niet bepaald	177	16%	0	0%
onbekend	4	0%	0	0%
Totaal	1077	100%	106	100%

Trastuzumab bij indicatie (patiënten zijn jonger dan 70 jaar, hebben chirurgie en adjuvante chemotherapie gekregen en een definitieve positieve Her2Neu expressie).

Er zijn 376 patiënten die jonger zijn dan 70 jaar, chirurgie en adjuvante chemotherapie hebben gekregen. Hiervan hebben 107 (28%) een positieve Her2Neu bepaling (IHC en amplificatietest gecombineerd).

Van deze 107 patiënten krijgen 99 patiënten trastuzumab (93%).

	Geen Trastuzumab		Trastuzumab	
	Aantal	%	Aantal	%
negatief	266	100%	0	0%
2+ zonder FISH	2	100%	0	0%
positief	8	7%	99	93%
onbekend	1	100%	0	0%
Totaal	277	74%	99	26%



### 3.4 Doorlooptijden

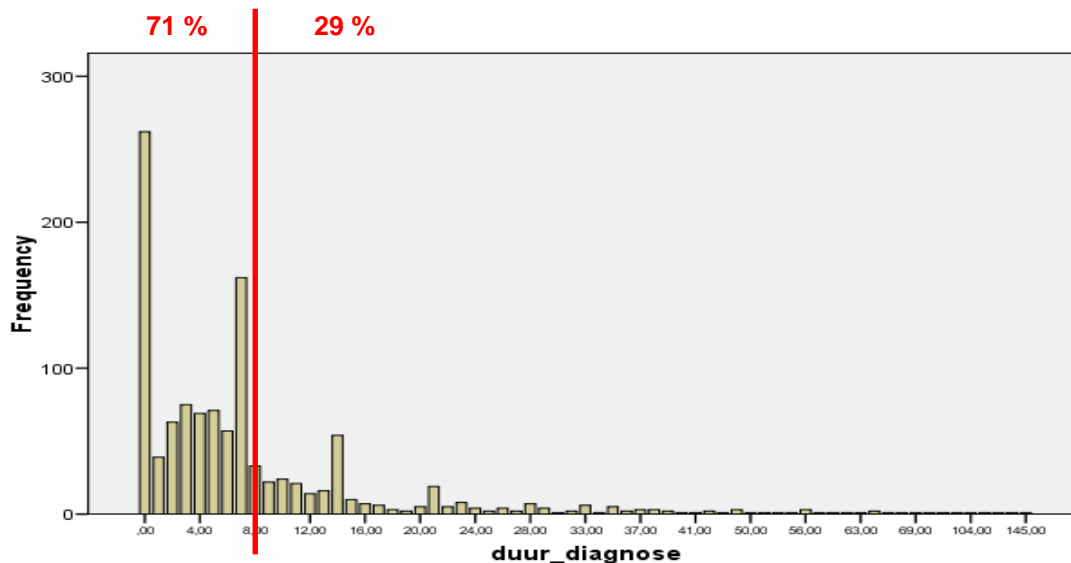
#### 3.4.1 Doorlooptijden diagnostiek

Dit is de tijd tussen de datum van het eerste polikliniekbezoek en de datum waarop de uitslag en de behandeling wordt besproken met de patiënt.

Norm: minimaal 90% binnen 7 kalenderdagen

	IS (n=113)	Operabel mammaca (n=797)	Lokaal uitgebreid mammaca (n=161)	Gemetastaseerd mammaca (n=47)
Gemiddelde	14,3	7,0	7,6	7,3
Mediaan	11	5	5	4
Range (min-max)	0-98	0-94	0-70	0-66
% binnen 7 kalenderdagen	44% (50 van 113)	75% (595 van 797)	72% (116 van 161)	77% (36 van 47)
90 % binnen ... kalenderdagen	29	14	15	23

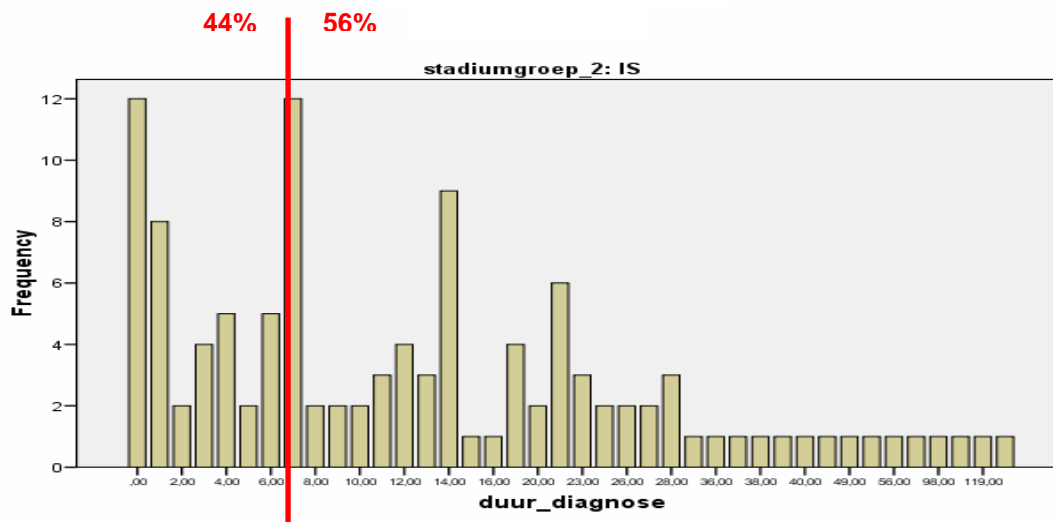
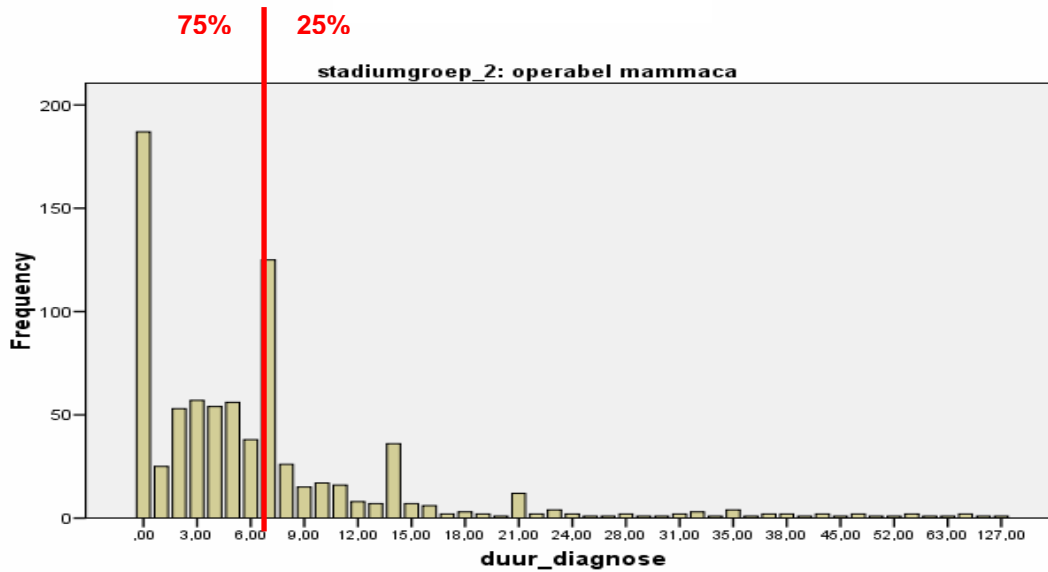
Binnen 7 kalenderdagen na het eerste polikliniekbezoek wordt met 71% van de patiënten de diagnose en het behandelplan besproken. Het gemiddelde is 7,9 kalenderdagen en de mediaan ligt op 5 kalenderdagen. Na 19 kalenderdagen is met 90% van de patiënten de diagnose en het behandelplan besproken.



Voor het operabele mammacarcinoom ligt het percentage waarbij binnen 7 kalenderdagen de diagnose is besproken op 75%. Het gemiddelde is 7,0 kalenderdagen en de mediaan ligt op 5 kalenderdagen. Na 14 kalenderdagen wordt de 90% norm gehaald.

Voor de patiënten met een IS carcinoom is het percentage 44% waarbij de diagnose is afgerond en is besproken met de patiënt. Het gemiddelde is 14,3 dagen en de mediaan is 11 kalenderdagen. Het duurt 29 dagen voordat bij minimaal 90% de diagnose is afgerond en besproken met de patiënt.

Voor de patiënten met een lokaal uitgebreid carcinoom zijn de resultaten vergelijkbaar met het operabele mammacarcinoom.



### 3.4.2 Doorlooptijd naar eerste behandeling

De doorlooptijd naar behandeling is de tijd tussen de datum waarop de diagnostieuitslag besproken is met de patiënt en de datum waarop de behandeling wordt gestart.

	IS (n=106)	Operabel mammaca (n=784)	Lokaal uitgebreid mammaca (n=160)	Gemetastaseerd mammaca (n=41)
Gemiddelde	27,6	18,6	20,9	18,4
Mediaan	25	16	18	16
Range (min-max)	0-99	0-77	0-83	0-99
% binnen 21 kalenderdagen	45%	68,9%	67%	71%
90% binnen ... kalenderdagen	57	35	40	32

Voor het operabele mammacarcinoom ligt het percentage waarbij binnen 21 kalenderdagen de behandeling is gestart op 69%. Het gemiddelde is 18,6 kalenderdagen en de mediaan ligt op 16 kalenderdagen. Na 35 kalenderdagen wordt de 90% norm gehaald.

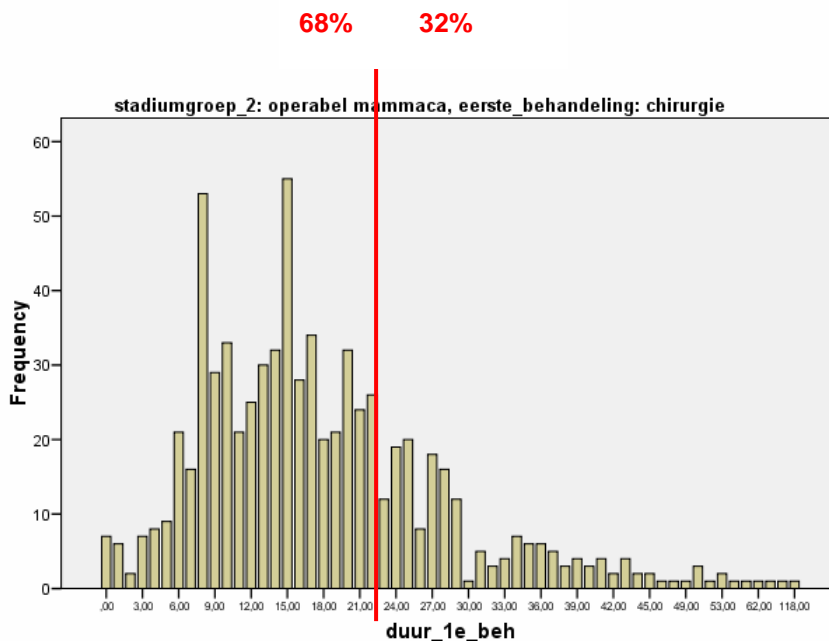
Voor de patiënten met een IS carcinoom is het percentage 45% waarbij de behandeling is gestart binnen 21 kalenderdagen. Het gemiddelde is 27,6 dagen en de mediaan is 25 kalenderdagen. Het duurt 57 dagen voordat bij minimaal 90% de behandeling is gestart.

Doorlooptijd naar eerste behandeling opgesplitst naar type behandeling

	Chirurgie (n=939)	Chemotherapie (n=68)	Endocriene therapie (n=80)
Gemiddelde	18,6	23	10,2
Mediaan	16	19,5	6
Range (min-max)	0-86	0-99	0-70
% binnen 21 kalenderdagen	69%	65%	84%
90% binnen ... kalenderdagen	34	41	27

Doorlooptijd naar chirurgie opgesplitst naar stadium

	IS (n=104)	Operabel mammaca (n=721)	Lokaal uitgebreid mammaca (n=102)	Gemetastaseerd mammaca (n=11)
Gemiddelde	27,8	19	22	21,7
Mediaan	25	17	18	21
Range (min-max)	0-99	0-77	3-82	6-70
% binnen 21 kalenderdagen	45%	68%	64,7%	55%
90% binnen ... kalenderdagen	57	49	49	32



#### Doorlooptijd naar chemotherapie opgesplitst naar stadium

	Operabel mammaca (n=14)	Lokaal uitgebreid mammaca (n=44)	Gemetastaseerd mammaca (n=10)
Gemiddelde	22,3	22,7	25,5
Mediaan	20,5	19,5	17,5
Range (min-max)	10-43	0-83	11-99
% binnen 21 kalenderdagen	57%	64%	80%
90 % binnen ... kalenderdagen	35	41	24

#### Doorlooptijd naar endocriene therapie opgesplitst naar stadium

	Operabel mammaca (n=47)	Lokaal uitgebreid mammaca (n=13)	Gemetastaseerd mammaca (n=18)
Gemiddelde	10,6	6,1	12,8
Mediaan	6	5	9,5
Range (min-max)	0-70	0-27	0-35
% binnen 21 kalenderdagen	85%	92%	72%
90 % binnen ... kalenderdagen	27	90%	33

### 3.4.3 Doorlooptijd naar tweede behandeling

Voor de patiënten die als eerste behandeling zijn geopereerd is de doorlooptijd naar de 2<sup>e</sup> behandeling berekend (chemotherapie, radiotherapie of endocriene therapie). Hierbij zijn alleen de patiënten meegenomen die geen heroperatie hebben ondergaan.

	Van chirurgie naar radiotherapie (n=388)	Van chirurgie naar chemotherapie (n=93)	Van chirurgie naar endocriene therapie (n=99)	Van chirurgie naar 2 <sup>e</sup> behandeling (=totaal) (n=620)
Gemiddelde	40	39	25	36
Mediaan	38	33	21	34
Range (min-max)	0-125	0-132	0-87	0-132
% binnen 28 kalenderdagen	15%	34%	72%*	32%*

\* hiervoor is formeel geen norm gesteld



## 4. Conclusies en aanbevelingen

In dit hoofdstuk komen de indicatoren, zoals geformuleerd in hoofdstuk 2, aan de orde met de resultaten van de studie. De rapportage wordt afgesloten met een aantal aanbevelingen welke geformuleerd zijn door het NABON.

### 4.1 Conclusies

#### Beschrijving van de populatie

De geïncludeerde patiënten (11,3 % van het totaal aantal nieuwe borstkankerpatiënten in Nederland per jaar) geven een evenwichtig beeld van de diagnostiek en behandeling van patiënten met borstkanker in Nederland. Er is een selectie van patiënten gebruikt woonachtig in de Randstad. Dit is naar verwachting niet van grote invloed op de kenmerken van de patiëntengroep en tumorkarakteristieken. Mogelijk geeft dit wel enige vertekening in de toegepaste behandeling. Daarbij wordt vooral gedacht aan de toepassing van neo-adjuvante chemotherapie en de directe borstreconstructie bij vrouwen die een ablatio hebben ondergaan. Verder zullen de uitkomsten naar verwachting overeenkomen met de behandeling van alle borstkankerpatiënten in Nederland.

Deelgebied	Indicator	Norm	Praktijk
Diagnostiek en pathologie	Diagnose preoperatief bekend	≥ 90%	97%
	Bloom Richardson gradering bekend	≥ 90%	86%
	ER/ PgR en her2neu bepaling bekend	≥ 90%	97%, 96%, 93%
Chirurgie	SWK bij cT1/2cN0 tumoren uitgevoerd	≥ 90%	91%
	OKD minimaal 10 klieren verwijderd	≥ 90%	87%
	Maximaal 1 operatie aan de mamma bij MST	≥ 90%	73%
Radiotherapie	Na MST bij invasief operabel mammacarcinoom	≥ 90%	96%
	Na MST bij CIS	≥ 90%	75%
	Na ablatio bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom	≥ 90%	83%
Systemische therapie	Adjuvante chemotherapie bij invasief operabel mammacarcinoom	≥ 90%	91%
	Neo-adjuvant chemotherapie bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom	≥ 90%	67%
	Hormonale therapie bij invasief operabel mammacarcinoom	≥ 90%	84%
	Hormonale therapie bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom	≥ 90%	76%
	Targeted therapy bij indicatie	≥ 90%	93%
Doorlooptijden	1 <sup>e</sup> polibezoek tot diagnose	≥ 90% <7 dgn	71%
	Diagnose tot chirurgie	≥ 90% <21 dgn	69%
	Diagnose tot neo-adj chemo	≥ 90% <21 dgn	65%
	Radiotherapie na chirurgie	≥ 90% <28 dgn	15%
	Chemotherapie na chirurgie	≥ 90% <28 dgn	34%

#### Diagnostiek en pathologie

- De norm voor het percentage patiënten waarbij de diagnose vóór de behandeling bekend is op basis van pathologisch onderzoek (minimaal 90% van alle tumoren) wordt ruim gehaald. Bij 97% van de patiënten is de tumor pathologisch bevestigd, waarvan driekwart via histologie wordt bepaald. Deze procedure duurt minimaal 3 werkdagen (i.t.t. cytologische bevestiging).
- De Bloom Richardson gradering is van 14% van de tumoren niet bekend. Dit betreft tumoren in alle stadia. Deze omissie komt relatief het meest voor bij stadium IV tumoren (25 van de 49), echter dit is slechts een klein deel van de in totaal 168 tumoren met een onbekende Bloom Richardson.
- Bij invasieve tumoren is bij 2% (18 van de 1065 patiënten) geen hormoonreceptorstatus bepaald. Bij een klein deel van de bepalingen was de uitkomst niet te beoordelen (ER 1%, PgR 2%).
- In deze studie is voor 93% van de patiënten een her2neu bepaling uitgevoerd (immunohistochemisch en/of m.b.v. amplificatietest). Bij 16% is her2neu overexpressie aangetoond.

## **Chirurgie**

- Het percentage patiënten met een invasief operabel mammacarcinoom dat sparend wordt behandeld ligt op 60%. In de gangbare praktijk wordt 60 tot 70% van de T1 tumoren sparend behandeld. Het waargenomen percentage valt binnen deze verwachting. Indien een ziekenhuis te zeer afwijkt van dit percentage is nader onderzoek van de patiëntenpopulatie gerechtvaardigd. In deze studie is gebleken dat van het aantal patiënten met een operabel invasief mammacarcinoom dat geen chirurgie heeft ondergaan 88% ouder is dan 80 jaar en slechts 1 patiënt jonger dan 70 jaar.
- De norm voor het aantal operaties aan de mamma is dat minstens 90% van de sparend behandelde patiënten slechts één operatie ondergaat. In deze studie is 73% van de totale groep in 1 operatie behandeld. Voor patiënten met een IS en operabel mammacarcinoom is dit respectievelijk 60% en 76%.
- De richtlijn voor toepassing van de schildwachtklierprocedure (SWK) geeft aan dat alleen patiënten met een cT1/cT2 en cN0 in aanmerking komen voor een SWK. Van de patiënten met cT1/cT2cN0 die okselklierstadiëring ondergaan, krijgt 91% een SWK (eventueel gevolgd door een aanvullende okselklierdissectie).
- De norm voor het aantal onderzochte klieren in een okselklierdissectie (OKD) is dat minimaal 10 of meer klieren onderzocht moeten zijn. In deze studie wordt dit aantal bij 87% van de patiënten gehaald.
- Het percentage patiënten dat na een amputatie direct een reconstructie ondergaat ligt op 6%. Hoewel er geen norm is, is dit aantal laag gegeven de ervaring dat ongeveer de helft van de vrouwen die directe reconstructie aangeboden krijgt hier ook daadwerkelijk voor kiest. Voor een deel van de populatie bestaat een relatieve contra-indicatie in verband met aanvullende radiotherapie (circa 25%). Voor de overige patiënten is de reden niet bekend. Mogelijke verklaringen liggen in logistieke bezwaren en het ontbreken van financiële prikkels om de ingrepen te combineren.

## **Radiotherapie**

- De richtlijn voor het toepassen van radiotherapie bij invasieve operabele tumoren na mammasparende operatie wordt goed gevolgd (96% is bestraald). Bij specifieke groepen, te weten: oudere patiënten (voornamelijk boven de 70 jaar), patiënten met een carcinoma in situ tumor na sparende operatie (75% bestraald) en patiënten met een lokaal uitgebreide tumor na mastectomie (78% bestraald) blijft het gebruik van de aanbevolen adjuvante radiotherapie duidelijk achter.

## **Systemische therapie**

- In de resultaten is aangegeven welk deel van de patiënten volgens richtlijn zijn behandeld. Tevens is aangegeven of bij het niet volgen van de richtlijnen sprake is van onder-, dan wel overbehandeling. In de analyses is geen rekening gehouden met voorkeur van de patiënt en mogelijke co-morbiditeit, waardoor een deel van de onderbehandeling verklaard kan worden. In het algemeen zijn de resultaten goed. Daarbij moet aangetekend worden dat sommige subgroepen erg klein zijn in deze studie.
- Van alle patiënten met een indicatie voor chemotherapie, kreeg 91% van de patiënten met invasief operabel mammacarcinoom adjuvante chemotherapie. De norm is 90%. Van de patiënten onder 70 jaar en met een klinisch lokaal uitgebreid mammacarcinoom kreeg 67% neo adjuvante chemotherapie.
- Van alle patiënten met een indicatie voor hormonale therapie, kreeg 84% van de patiënten met invasief operabel mammacarcinoom hormonale therapie, en 76% van de patiënten met lokaal uitgebreid mammacarcinoom. De norm is minstens 90 procent.

## **Targeted therapy**

- In september 2005 is de richtlijn ten aanzien van de behandeling met Trastuzumab aangepast. In deze studie zijn patiënten geïnccludeerd over de periode november 2005 tot en met februari 2006. Van de patiënten die op basis van de geregistreerde items in aanmerking komt voor behandeling met Trastuzumab, heeft 93% deze behandeling gekregen. De reden waarom de overige 7% geen behandeling heeft gehad is onbekend. In deze studie is geen informatie verzameld over eventuele contra-indicaties (zoals cardiovasculaire aandoeningen) en voorkeur van de patiënt.

## Doorlooptijden

- De normen voor de doorlooptijden voor diagnostiek worden niet gehaald. In de praktijk krijgt 71% van alle patiënten binnen 7 kalenderdagen na het eerste polikliniekbezoek de uitslag van diagnostiek. Voor de patiënten met een carcinoma in situ is dit percentage slechts 44%.

## 4.2 Aanbevelingen

De uitkomsten van deze studie zijn zeer waardevol voor de verdere ontwikkeling van richtlijnen voor mammazorg in Nederland. De indicatoren geven inzicht in alle belangrijke momenten in diagnostiek en behandeling van patiënten. Het NABON is in het algemeen tevreden over het beeld van de mammazorg in Nederland dat in deze studie wordt geschetst. Daarbij formuleert het NABON de volgende aanbevelingen:

- De normen ten aanzien van het aantal operaties bij patiënten die in opzet sparend worden geopereerd, zou opgesplitst moeten worden naar in situ tumoren en invasieve tumoren. De norm voor in situ tumoren is dan 70% in 1 operatie en voor invasieve tumoren dient verlaagd te worden naar 80% in 1 operatie. Dit wordt inmiddels als zodanig opgenomen in het nieuwe Handboek organisatie mammazorg.
- Hoewel niet gesteld in de indicatoren, is opgevallen dat een kwart van de patiënten met een gemetastaseerde ziekte is geopereerd aan de primaire tumor. Hoewel hiervoor geen norm is gesteld, is het aan te bevelen dat deze patiëntengroep, indien mogelijk, chirurgisch en op indicatie ook radiotherapeutisch wordt behandeld om lokale controle te bereiken.
- De studie laat zien dat specifieke groepen, zoals oudere patiënten, patiënten met een carcinoma in situ na sparende operatie en patiënten met een lokaal uitgebreide tumor na ablatie minder vaak de aanbevolen radiotherapie krijgen. Gezien de nadelige gevolgen voor de lokale controle en overleving verdient dit de aandacht van professionals.
- Van de patiënten jonger dan 70 jaar met een klinisch lokaal uitgebreid mammacarcinoom krijgt 67% neo-adjuvante chemotherapie. Indicatiestelling voor neo-adjuvante chemotherapie bij klinisch lokaal uitgebreid mammacarcinoom verdient meer aandacht in de praktijk.
- Vanaf september 2005 is in de landelijke richtlijn beschreven voor welke groepen behandeling met targeted therapy (Trastuzumab) geïndiceerd is. De richtlijn is vanaf de aanpassing lovenswaardig goed toegepast en dit beleid dient voortgezet te worden.
- De huidige normen ten aanzien van doorlooptijden voor diagnostiek en behandeling zijn in 1999 geformuleerd in de NABON nota. Het blijkt moeilijk om aan deze normen te voldoen, zoals ook bekend uit recente landelijke kwaliteitsprojecten als het Doorbraakproject Mammacarcinoom en Mammazorg steeds beter. Het NABON pleit in eerste instantie niet voor aanpassing van de normen. Het NABON beveelt mammateams aan dat zij gericht werken aan het versnellen van diagnostiek en behandeling. Daarbij wordt gebruik gemaakt van lokale spiegelinformatie, bij voorkeur vanuit het registratiesysteem *Organisatie mammazorg*, dat verspreid en ondersteund wordt vanuit de integrale kankercentra.