

Borstkanker: screening, behandeling en nacontrole - studies gebaseerd op de Nederlandse Kankerregistratie

Breast cancer: screening, stage, and outcome - studies based on the Netherlands Cancer Registry

dr. L. de Munck

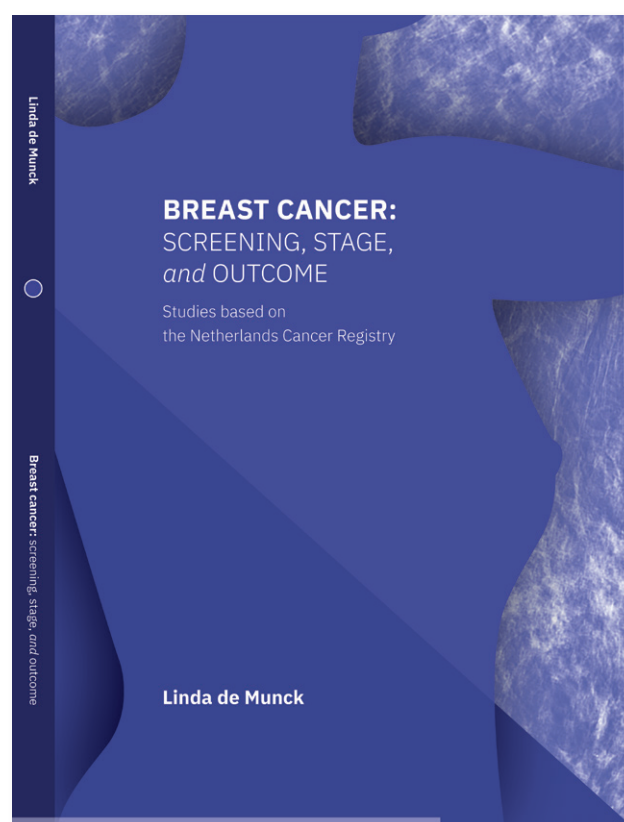
SAMENVATTING

Op 30 november 2020 promoveerde L. de Munck aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift getiteld 'Borstkanker: screening, behandeling en nacontrole. Studies gebaseerd op de Nederlandse Kankerregistratie'. Het onderzoek werd uitgevoerd bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL), onder begeleiding van de promotoren prof. dr. G.H. de Bock (UMCG) en prof. dr. S. Siesling (Universiteit Twente/IKNL). Hieronder staan de belangrijkste bevindingen beschreven. Een digitale versie van het proefschrift is beschikbaar in het digitale archief van de Rijksuniversiteit Groningen: <https://doi.org/10.33612/diss.144606375>.

(NED TIJDSCHR ONCOL 2021;18:96-8)

SUMMARY

On the 30th of November, 2020, L. de Munck defended her thesis entitled 'Breast cancer: screening, stage, and outcome. Studies based on the Netherlands Cancer Registry' at the University of Groningen. The research was carried out at the Netherlands Comprehensive Cancer Organisation (IKNL) and supervised by promotors prof. G.H. de Bock, PhD (UMCG), and prof. S. Siesling, PhD (University Twente/IKNL). This article describes the most important findings. A digital version of the



thesis is available in the digital archive of the University of Groningen: <https://doi.org/10.33612/diss.144606375>.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. L. de Munck, onderzoeker, afdeling Research and Development, IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht, tel.: 06 15 16 92 91, e-mailadres: l.demunck@iknl.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: bevolkingsonderzoek, borstkanker, nacontrole, tumorstadium

Keywords: breast cancer, follow-up care, screening programme, tumor stage

ONTVANGEN 15 JANUARI 2021, GEACCEPTEERD 22 FEBRUARI 2021.

INLEIDING

Borstkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen met ruim 17.000 nieuwe diagnoses in Nederland in 2018, waarvan bijna 15.000 gevallen van invasieve borstkanker en ruim 2.000 gevallen van ductaal carcinoma in situ (DCIS).¹ Dit proefschrift beschrijft het effect van het bevolkingsonderzoek borstkanker op het stadium van de borstkanker bij diagnose, de chirurgie en de gevolgen op langere termijn tot 10 jaar na diagnose. Alle studies in dit proefschrift werden uitgevoerd met gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR). De NKR bevat gegevens over vrijwel alle gediagnosticeerde primaire kankers in Nederland sinds 1989. Tevens zijn voor bepaalde tumoren en diagnosejaren gegevens beschikbaar over het voorkomen van een lokaal of regionaal recidief of het optreden van metastasen op afstand.

BEVOLKINGSONDERZOEK BORSTKANKER

In het kader van het bevolkingsonderzoek borstkanker worden alle vrouwen van 50-74 jaar elke twee jaar uitgenodigd voor een mammografie. De gegevens met betrekking tot de uitslag van het mammogram werden op individueel niveau gekoppeld aan de gegevens van de NKR, wat het mogelijk maakte om te bepalen wat de relatie was tussen een gediagnosticeerde borstkanker en het bevolkingsonderzoek. Borstkankers, gediagnosticeerd tussen 2006-2015 (n=88.285), werden gedefinieerd als screen-gedetecteerde borstkanker (gediagnosticeerd <24 maanden na een positief screeningsmammogram), intervalborstkanker (gediagnosticeerd <24 maanden na een negatief screeningsmammogram) of overige borstkanker (gediagnosticeerd ≥24 maanden na een screeningsmammogram of bij vrouwen die niet deelnamen). In de eerste studie werd het percentage hoog-stadium-borstkanker beschreven, uitgesplitst naar de drie bovengenoemde groepen: screen-gedetecteerde, interval- en overige borstkankers. Hierbij werden drie definities van hoog stadium gebruikt: TNM-stadium (stadium III-IV, vergeleken met stadium 0-I-II); NM-stadium (N+ en/of M+, vergeleken met NOM0); en T-stadium (invasieve tumor ≥15 mm, vergeleken met invasieve tumoren <15 mm of DCIS). Van de screen-gedetecteerde borstkankers had 4,9% een hoog TNM-stadium, vergeleken met 19,4% interval- en 22,8% overige borstkankers (p<0,001).² Ook bij de andere definities bleken screen-gedetecteerde borstkankers minder vaak een hoog stadium te hebben. Afhankelijk van de gebruikte definitie was de kans twee tot vijf keer zo hoog dat een intervalkanker of een overige borstkanker een hoog stadium had. Ook na correctie voor overdiagnose (door tot maximaal 30% van de borstkankers met een laag stadium als overdiagnose te oormerken) bleek dat screen-gedetecteerde borstkankers vaker een laag stadium hadden.

In een tweede studie werd de incidentie van hoog-stadium-borstkanker per 100.000 vrouwen berekend, waarbij 72.612 vrouwen gediagnosticeerd met borstkanker tussen 2006-2011 werden geïnccludeerd. Vrouwen die deelnamen aan het bevolkingsonderzoek hadden minder vaak een hoog TNM-stadium borstkanker bij diagnose vergeleken met vrouwen die niet of onregelmatig deelnamen aan de screening (38/100.000 vergeleken met 91/100.000 vrouwen; OR 2,86; 95%-BI: 2,72-3,00).³

BEHANDELING

Het voorkomen van positieve tumormarges na borstsparende chirurgie is een belangrijk kwaliteitscriterium. Dit proefschrift beschrijft of vaker radicaal werd geopereerd bij vrouwen met een screen-gedetecteerde borstkanker dan bij vrouwen met klinisch gedetecteerde borstkanker (intervalkanker en overige tumoren). Bij 170 (11%) van de 1.537 geïnccludeerde vrouwen van 50-75 jaar met invasieve borstkanker gediagnosticeerd vanaf juli 2008 t/m december 2009, bleken de tumormarges positief te zijn.⁴ Ziekenhuis, tumor-grootte, multifocaliteit, positieve lymfeklieren en de afwezigheid van een preoperatieve bevestigde diagnose bleken factoren te zijn die vaker tot positieve tumormarges leidden; de methode van detectie op zichzelf had geen invloed.

Uit een studie met 37.207 patiënten met borstkanker stadium T1-2N0-1 in 2003 of 2005 bleek dat borstsparende chirurgie gevolgd door radiotherapie een minstens gelijke algemene overleving had vergeleken met patiënten die een amputatie ondergingen (HR 0,81; 95%-BI 0,76-0,86).⁵ Analyse van de verschillende subgroepen van tumor- en klierstadium gaf eenzelfde resultaat. Uit gegevens van 2003 bleek dat borstsparende chirurgie gevolgd door radiotherapie alleen bij patiënten met T1N0 leidde tot een betere metastase-vrije overleving (HR 0,74; 95%-BI 0,58-0,94) en relatieve overleving ('excess mortality ratio' (ratio van geobserveerde sterfte en verwachte sterfte) 0,60; 95%-BI 0,42-0,85), wat wijst op een mogelijke rol van overige versturende variabelen.

NACONTROLE

In dit proefschrift wordt de relatie beschreven tussen de nacontrole in het ziekenhuis en deelname aan het bevolkingsonderzoek. Van 11.227 geselecteerde vrouwen met borstkanker tussen 1996-2007 bleek 19% binnen 10 jaar na de behandeling deel te hebben genomen aan het bevolkingsonderzoek.⁶ Vier procent nam deel binnen vijf jaar na diagnose, in de periode dat ze ook onder controle stonden in het ziekenhuis. De overige 15% nam deel in de periode 5-10 jaar na diagnose. Uit deze resultaten blijkt dat de afstemming tussen de nacontrole in het ziekenhuis en het bevolkingsonderzoek kan worden verbeterd.

Dit proefschrift beschrijft vervolgens hoe vaak de ziekte lokaal terugkeerde (lokaal recidief of tweede primaire borstkanker) bij 18.568 vrouwen met de diagnose borstkanker in 2003 of 2005, in de periode 5-10 jaar na deze diagnose. De huidige richtlijnen voor de frequentie van nacontrole vanaf het zesde jaar na de diagnose borstkanker zijn gebaseerd op de leeftijd van de vrouw op dat moment: jaarlijkse follow-up voor vrouwen <60 jaar, een tweejaarlijkse follow-up voor vrouwen 60-74 jaar en geen follow-up voor vrouwen >74 jaar. Het cumulatieve risico voor lokale terugkeer voor vrouwen <60, 60-74 en >74 jaar was respectievelijk 5,9%, 6,3% en 4,7%.⁷ Het gebruik van alternatieve afkappunten voor leeftijd (<50, 50-69, >69 jaar) zou de risicogroepen al beter onderscheiden (respectievelijk 6,5%, 6,2% en 4,9%). Echter, andere factoren, waaronder systemische behandelingen, bleken een grotere impact te hebben dan leeftijd op het risico van terugkeer van de ziekte en dienen ook te worden meege-
nomen bij de inrichting van de nacontrole.

CONCLUSIE

Het bevolkingsonderzoek borstkanker leidt tot minder hoog-stadium-borstkankers bij diagnose, en deze conclusie hield stand bij drie verschillende definities van hoog stadium. Ook na correctie voor overdiagnose bleek dat screen-gedetecteerde borstkankers vaker een laag stadium hadden dan borstkankers gediagnosticeerd bij vrouwen die niet of onregelmatig deelnamen aan het bevolkingsonderzoek. De twee belangrijkste behandelmogelijkheden voor kleine tumoren, borstsparende operatie met radiotherapie of amputatie, zijn gelijkwaardig qua overleving. Daarnaast laat het proefschrift zien dat de huidige richtlijn voor nacontrole op basis van leeftijd niet goed overeenkomt met het risico op terugkeer van de ziekte. Dit zou kunnen worden verbeterd door de indeling op basis van leeftijd aan te passen en ook andere factoren mee te wegen die een rol spelen in dit risico.

REFERENTIES

1. IKNL. Netherlands Cancer Registry data and figures: IKNL, 2019.
2. De Munck L, Siesling S, Fracheboud J, et al. Impact of mammographic screening and advanced cancer definition on the percentage of advanced stage cancers in a steady-state breast screening programme in the Netherlands. *Br J Cancer* 2020;123:1191-7.
3. De Munck L, Fracheboud J, De Bock GH, et al. Is the incidence of advanced-stage breast cancer affected by whether women attend a steady-state screening program? *Intern J Cancer* 2018;143:842-50.
4. De Munck L, Siesling S, Bart J, et al. Do screen-detected breast cancers have positive margins less often than clinically detected breast cancers? *Eur J Cancer Prev* 2013;22:398-403.
5. Van Maaren MC, De Munck L, De Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol* 2016;8:1158-70.
6. De Munck L, Kwast AB, Reiding D, et al. Attending the breast screening programme after breast cancer treatment: a population-based study. *Cancer Epidemiol* 2013;37:968-72.
7. Witteveen A, De Munck L, Groothuis-Oudshoorn CG, et al. Evaluating the age-based recommendations for long-term follow-up in breast cancer. *Oncologist* 2020;25:1-9.