

# De invloed nu van tumorstadium op overleving na borstkanker\*

Sepideh Saadatmand, Reini Bretveld, Sabine Siesling en Madeleine M.A. Tilanus-Linthorst

 **GERELATEERD ARTIKEL** Ned Tijdschr Geneesk. 2016;160:D205

- DOEL** We onderzochten welke risicofactoren van invloed zijn op de overleving van vrouwen met borstkanker.
- OPZET** Retrospectief observationeel cohortonderzoek.
- METHODE** Wij analyseerden de gegevens van 173.797 vrouwelijke Nederlandse patiënten met borstkanker zonder voorafgaand invasief carcinoom, geregistreerd in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) tussen 1999-2012. Daarbinnen vergeleken we het cohort 1999-2005 (n = 80.228, mediane follow-upduur 9,8 jaar) met het cohort 2006-2012 (n = 93.569, mediane follow-upduur 3,9 jaar).
- RESULTATEN** In 2006-2012 hadden meer patiënten bij diagnose een gunstige stadiëring: 65 versus 60% had een tumordiameter  $\leq$  2 cm ( $p < 0,001$ ), 68 versus 65% had lymfeklierstatus N0 ( $p < 0,001$ ). Meer vrouwen kregen adjuvante therapie (60 vs. 53%;  $p < 0,001$ ). De relatieve 5-jaarsoverleving verbeterde tot 96% overall en tot 100% voor patiënten met tumoren  $\leq$  1 cm en in alle tumorstadia. Gecorrigeerd voor tumorbiologie en leeftijd daalde de totale sterfte door chirurgie – vooral borstsparende operaties –, radiotherapie en aanvullende therapieën, maar de kans op overlijden bleef geassocieerd met tumorgrootte en lymfeklierstatus. In 2006-2012 was de hazard ratio (HR) voor overlijden aan de ziekte bij tumorstadium T1c versus T1a 1,54 (95%-BI: 1,33-1,78) en bij lymfeklierstatus N1 versus N0 1,25 (95%-BI: 1,17-1,32). Een contralateraal mammacarcinoom beïnvloedde de overleving niet.
- CONCLUSIE** Tumorgrootte en lymfeklierstatus blijven ook bij de huidige adjuvante therapieën significante invloed hebben op de overleving. Vroege diagnose blijft dus van vitaal belang. Bij chirurgie, hoeksteen van de behandeling, leken borst- en okselsparende operaties gunstiger. Ook hormoontherapie en anti-HER2-therapie hebben een gunstig effect op de overleving.

\* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *BMJ* (2015;351:h4901) met als titel 'Influence of tumour stage at breast cancer detection on survival in modern times: population based study in 173,797 patients'. Afgedrukt met toestemming.

Erasmus MC, Kanker Instituut, afd. Chirurgie, Rotterdam.

Dr. S. Saadatmand, arts-onderzoeker,

dr. M.M.A. Tilanus-Linthorst, arts.

IKNL, afd. Onderzoek, Utrecht.

Dr. R. Bretveld, epidemioloog.

Universiteit Twente, MIRA Instituut voor Biomedische Technologie en Technische Geneeskunde, afd. HealthTechnology and Services Research, Enschede.

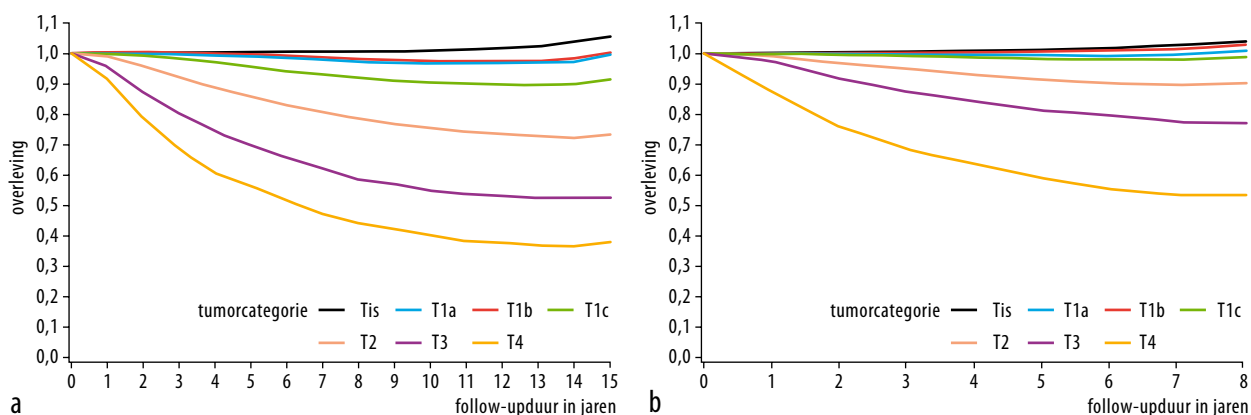
Prof.dr. S. Siesling, klinisch epidemioloog (tevens IKNL).

Contactpersoon: dr. M.M.A. Tilanus-Linthorst  
(m.tilanus-linthorst@erasmusmc.nl)

Wereldwijd is de overleving van borstkankerpatiënten de laatste decennia sterk verbeterd.<sup>1,2</sup> Niet alleen worden tumoren eerder opgespoord door screening en opletendheid, maar ook de behandeling is verbeterd.<sup>3,4</sup> Omdat het risico op ongeneeslijke metastasen toeneemt met de tumorgrootte en het aantal aangedane okselklieren, is er veel aandacht geweest voor vroegtijdige detectie.<sup>5,6</sup> In Nederland is de leeftijdsgrens van het bevolkingsonderzoek, dat daartoe in 1989 ingevoerd werd voor alle vrouwen van 50-69 jaar, in 1998 verhoogd tot 75 jaar.<sup>7</sup> De hoeksteen van de behandeling blijft chirurgie. Het percentage borstkankerpatiënten dat een schildwacht-klierprocedure onderging, nam toe van 9% in 1998 tot 70% in 2003.<sup>8,9</sup> Daarnaast zijn de adjuvante therapieën ter voorkoming van mogelijke metastasen effectiever geworden. De chemotherapie met cyclofosfamide, methotrexaat en 5-fluoro-uracil (CMF) is vervangen door behandelingen met taxanen – hun aandeel steeg van 4% in 2000 tot 96% in 2005 – en antracyclines. Trastuzumab, een in 2006 geïntroduceerd monoklonaal antilichaam gericht tegen HER2, verbeterde de prognose duidelijk.<sup>10-12</sup> Bij radiotherapie is door technische verbeteringen de ernst van de bijwerkingen minder geworden

**TABEL 1** Kenmerken van patiënten met borstkanker, van de tumoren en van de behandeling, uitgesplitst naar tijdperiode\*

kenmerk	1999-2005 (n = 80.228)	2006-2012 (n = 93.569)	totaal (n = 173.797)	p-waarde†
mediane leeftijd ten tijde van diagnose, in jaren (uitersten)	59,3 (17,1-100,4)	60,0 (18,9-103,1)	59,7 (17,1-103,1)	0,169
contralateraal borstkanker	5539 (7)	3733 (4)	9272 (5)	< 0,001
tumorstadium‡				
ductaal carcinoma in situ	6920 (9)	10.348 (11)	17.268 (10)	< 0,001
T1a	2398 (3)	3846 (4)	6244 (4)	
T1b	9599 (12)	12.213 (13)	21.812 (13)	
T1c	29.114 (36)	34.163 (37)	63.277 (36)	
T2	26.624 (33)	27.946 (30)	54.570 (31)	
T3	2711 (3)	3213 (3)	5924 (3)	
T4	2862 (4)	1840 (2)	4702 (3)	
lymfeklierstadium				
N0	52.238 (65)	63.544 (68)	115.782 (67)	< 0,001
N1	19.012 (24)	21.901 (23)	40.913 (24)	
N2	5985 (8)	5400 (6)	11.385 (7)	
N3	2993 (4)	2724 (3)	5717 (3)	
B&R-graad, alleen DCIS				
graad 1	986 (14)	1667 (16)	2653 (15)	< 0,001
graad 2	1798 (26)	3162 (31)	4960 (29)	
graad 3 (incl. anaplastisch)	2863 (41)	4842 (47)	7705 (45)	
onbekend	1273 (18)	677 (7)	1950 (11)	
B&R-graad, invasief carcinoom				
graad 1	11.939 (16)	17.334 (21)	29.273 (19)	< 0,001
graad 2	26.923 (37)	32.672 (39)	59.595 (38)	
graad 3 (incl. anaplastisch)	21.119 (29)	22.269 (27)	43.388 (28)	
onbekend	13.327 (18)	10.946 (13)	24.273 (16)	

**FIGUUR 1** Tumorstadium-specifieke relatieve overleving van patiënten in de Nederlandse Kankerregistratie die gediagnosticeerd waren met borstkanker in (a) de periode 1999-2005 en (b) de periode 2006-2012.

**TABEL 1** Vervolg

kenmerk	1999-2005 (n = 80.228)	2006-2012 (n = 93.569)	totaal (n = 173.797)	p-waarde†
morfologie invasieve carcinomen				
ductaal carcinoom of gemengd	56.144 (77)	66.124 (80)	122.268 (78)	< 0,001
lobulair carcinoom	8133 (11)	9133 (11)	17.003 (11)	
anders	9031 (12)	7964 (10)	17.266 (11)	
type borstoperatie				
geen operatie	3319 (4)	4877 (5)	8196 (5)	< 0,001
borstsparende behandeling	38.638 (48)	50.313 (54)	88.951 (51)	
mastectomie	38.040 (47)	38.307 (41)	76.347 (44)	
anders	231 (0)	72 (0)	303 (0)	
okselkliertoilet	45.438 (57)	31.021 (33)	76.459 (44)	< 0,001
enige systemische therapie§	42.185 (53)	56.402 (60)	98.587 (57)	< 0,001
chemotherapie	24.029 (30)	34.819 (37)	58.848 (34)	< 0,001
hormoontherapie	31.320 (39)	45.357 (49)	76.677 (44)	< 0,001
anti-HER2-therapie	725 (1)	7411 (8)	8136 (5)	< 0,001
radiotherapie	46.925 (59)	59.100 (63)	106.025 (61)	< 0,001

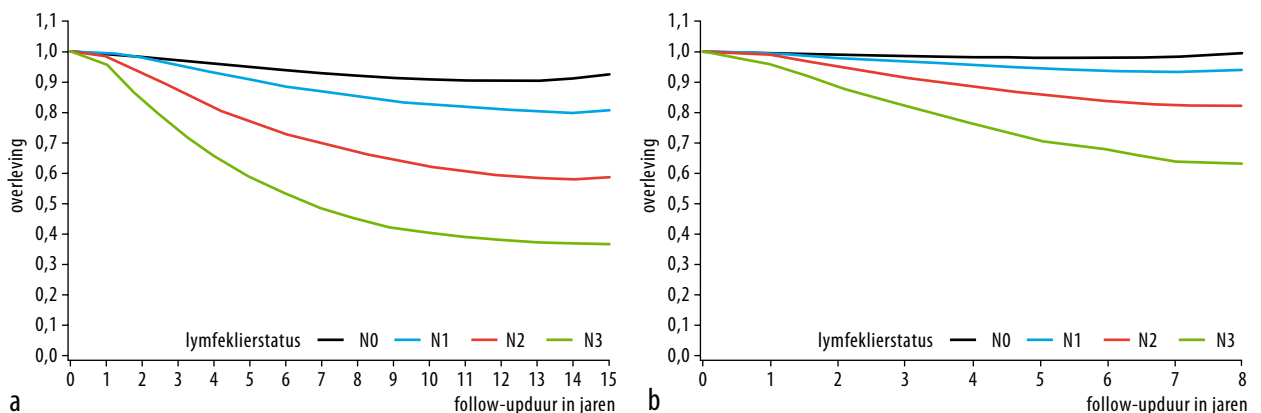
B&R = Bloom and Richardson; DCIS = ductaal carcinoom in situ; N0 = geen pathologisch vastgestelde regionale lymfeklieren met metastasen of geïsoleerde tumorcellen; N0 = geen pathologisch vastgestelde regionale lymfeklieren met metastasen of geïsoleerde tumorcellen; N1 = metastasen in 1-3 regionale lymfeklieren; N2 = metastasen in 4-9 regionale lymfeklieren; N3 = metastasen in ≥ 10 regionale lymfeklieren; T1a = ≤ 0,5 cm (inclusief micro-invasie); T1b = > 0,5 cm en ≤ 1 cm, T1c = > 1 cm en ≤ 2 cm, T2 = > 2 cm en ≤ 5 cm, T3 = > 5 cm, T4 = elke afmeting met directe uitbreiding naar de thoraxwand of de huid.

\* De gegevens zijn ontleend aan de Nederlandse Kankerregistratie. De waarden zijn aantallen (percentages), tenzij anders aangegeven. Alle percentages zijn per kolom berekend. Het totaal van de percentages is door afronding soms niet 100%. Ontbrekende waarden werden als aparte groep 'onbekend' geanalyseerd binnen dezelfde variabele.

† Tweezijdige p-waarde voor verschillen tussen de 2 cohorten; verschillen in leeftijdsverdeling op het moment van diagnose werden berekend met de Mann-Whitney-U-toets; alle andere verschillen werden bepaald met de  $\chi^2$ -toets.

‡ De p-waarde slaat op de verschillen in tumorstadiumverdeling tussen de 2 cohorten; wanneer DCIS niet werd meegerekend waren de verschillen nog steeds statistisch significant ( $p < 0,001$ ).

§ Systemische therapie: chemotherapie, hormoontherapie, anti-HER2-therapie (voornamelijk trastuzumab) en combinaties daarvan. Door de combinatie van therapieën is dit totaal niet de som van de 3 aparte categorieën.



**FIGUUR 2** Lymfeklierstatus-specifieke relatieve overleving van patiënten in de Nederlandse Kankerregistratie die gediagnosticeerd waren met borstkanker in (a) de periode 1999-2005 en (b) de periode 2006-2012.

**TABEL 2** Geschatte 5-jaarsoverleving en relatieve overleving per tumorstadium, lymfeklierstadium en leeftijd ten tijde van de diagnose 'borstkanker' van patiënten met borstkanker in de Nederlandse Kankerregistratie, uitgesplitst naar periode

kenmerk	totale overleving*		relatieve overleving†	
	1999-2005	2006-12	1999-2005	2006-12
alle patiënten	83	88	91	96
tumorstadium				
DCIS	94	96	100	101
T1a	93	95	99	100
T1b	93	95	100	101
T1c	88	91	96	98
T2	76	82	86	92
T3	63	73	70	81
T4	44	45	57	59
lymfeklierstadium				
N0	85	90	95	98
N1	84	88	91	95
N2	71	81	77	86
N3	55	66	59	71
leeftijd bij diagnose				
< 50 jaar	89	94	90	95
50-75 jaar	88	93	94	97
> 75 jaar	51	56	83	91

DCIS = ductaal carcinoom in situ; N0 = geen pathologisch vastgestelde regionale lymfeklieren met metastasen of geïsoleerde tumorcellen; N1 = metastasen in 1-3 regionale lymfeklieren; N2 = metastasen in 4-9 regionale lymfeklieren; N3 = metastasen in  $\geq 10$  regionale lymfeklieren; T1a =  $\leq 0,5$  cm (inclusief micro-invasie); T1b =  $> 0,5$  cm en  $\leq 1$  cm, T1c =  $> 1$  cm en  $\leq 2$  cm, T2 =  $> 2$  cm en  $\leq 5$  cm, T3 =  $> 5$  cm, T4 = elke afmeting met directe uitbreiding naar de thoraxwand of de huid.

\* Totale 5-jaarsoverleving: het percentage vrouwen dat 5 jaar na de diagnose 'borstkanker' nog in leven is.

† Relatieve 5-jaarsoverleving: geobserveerde overleving gedeeld door de verwachte overleving van een vergelijkbare algemene populatie naar geslacht, leeftijd en jaar van diagnose; de relatieve overleving werd berekend volgens de Ederer II-methode. Vrouwen werden gecensureerd op de laatste follow-updatum.

De verbetering van adjuvante therapieën zou tot gevolg kunnen hebben dat tumorgrootte en status van de okselklieren minder invloed hebben op de prognose dan voorheen. Het is onduidelijk hoe groot die invloed tegenwoordig precies is en welk verschil in tumorgrootte nog klinisch relevant is. We onderzochten welke factoren de overleving van vrouwelijke borstkankerpatiënten in het recente verle-

den beïnvloed hebben, gebruik makend van landelijke gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie (NKR).

## PATIËNTEN EN METHODE

In de NKR-gegevens selecteerden wij vrouwen die tussen 1 januari 1999 en 31 december 2012 de diagnose 'primair borstcarcinoom' hadden gekregen. Geëxcludeerd werden patiënten met een voorafgaand invasief carcinoom of ductaal carcinoom in situ, of van wie geen klinische of pathologische informatie over het tumorstadium aanwezig was. Van de 173.797 geïncludeerde patiënten verkregen we de vitale status tot 31 december 2013 via de gemeentelijke basisadministratie.

In 2006 zijn de NABON-richtlijnen voor chemotherapie, immunotherapie en de schildwachtprocedure aangepast.<sup>11</sup> Daarom verdeelden wij de patiënten in een cohort dat gediagnosticeerd was in de periode 1999-2005 (n = 80.228) en een cohort dat gediagnosticeerd was in 2006-2012 (n = 93.569). In het 'oudere' cohort konden we de prognostische factoren voor langetermijneffecten analyseren, in het 'recente' cohort de huidige prognostische factoren. De gegevens waarover wij beschikten, waren datum en leeftijd ten tijde van de diagnose, tumor-karakteristieken, lokale en systemische therapie, contralateraal borstcarcinoom, datum van overlijden en datum van laatste controle. Voor de stadiëring gebruikten we de TNM-classificatie met histologische gradering volgens Bloom-Richardson.<sup>13,14</sup> Als het pathologische tumorstadium ontbrak, gingen we uit van de klinische stadiëring op basis van beeldvormend en klinisch onderzoek. In de NKR wordt de hormoonreceptorstatus geregistreerd sinds 2005, de HER2-status sinds 2006 en de schildwachtprocedure sinds 2011. Chirurgie werd ingedeeld op de meest uitgebreide operatie binnen een jaar.

## STATISTIEK

We berekenden het verschil in stadium, lymfeklierstatus en tumorkarakteristieken tussen beide cohorten met de  $\chi^2$ -toets. Het verschil in leeftijdsverdeling berekenden we als continue variabele met de Mann-Whitney-U-toets en als categorische variabele met de  $\chi^2$ -toets. De relatieve overleving analyseerden we met de Elderer-II-methode, door de overleving van de geregistreerde patiënten te relateren aan CBS-gegevens betreffende de verwachte overleving in de gehele vrouwelijke bevolking van dezelfde leeftijd. De relatieve 5-jaarsoverleving berekenden we per cohort naar tumorgrootte, lymfeklierstatus en leeftijdscategorie.

Met univariabele en multivariabele Cox-regressieanalyses bepaalden we per cohort de risicofactoren voor overlijden aan invasief borstcarcinoom met hun betrouwbaarheidsintervallen. Omdat de hormoonreceptorstatus

**TABEL 3** Univariabele en multivariabele analyse volgens Cox van klinische en pathologische variabelen als risicofactor voor totale sterfte bij patiënten gediagnosticeerd met invasieve borstkanker in de periode 1999-2005\*

variabele	univariabele analyse		n	multivariabele analyse†	
	HR (95%-BI)	p-waarde		HR (95%-BI)	p-waarde
tumorstadium					
T1a	referentie		2393	referentie	
T1b	1,07 (0,97-1,18)	0,195	9589	1,09 (0,99-1,20)	0,098
T1c	1,50 (1,37-1,64)	< 0,001	29.100	1,40 (1,27-1,53)	< 0,001
T2	2,74 (2,50-3,00)	< 0,001	26.597	1,91 (1,74-2,10)	< 0,001
T3	4,2 (3,76-4,6)	< 0,001	2710	2,60 (2,34-2,89)	< 0,001
T4	7,6 (6,9-8,4)	< 0,001	2856	2,77 (2,50-3,07)	< 0,001
lymfeklierstadium					
N0	referentie		45.280	referentie	
N1	1,04 (1,01-1,07)	0,018	18.993	1,35 (1,30-1,39)	< 0,001
N2	1,78 (1,72-1,85)	< 0,001	5981	2,19 (2,08-2,30)	< 0,001
N3	3,02 (2,89-3,17)	< 0,001	2991	3,48 (3,28-3,69)	< 0,001

HR = hazardratio; N0 = geen pathologisch vastgestelde regionale lymfeklieren met metastasen of geïsoleerde tumorcellen; N1 = metastasen in 1-3 regionale lymfeklieren; N2 = metastasen in 4-9 regionale lymfeklieren; N3 = metastasen in  $\geq 10$  regionale lymfeklieren; T1a =  $\leq 0,5$  cm (inclusief micro-invasie); T1b =  $> 0,5$  cm en  $\leq 1$  cm, T1c =  $> 1$  cm en  $\leq 2$  cm, T2 =  $> 2$  cm en  $\leq 5$  cm, T3 =  $> 5$  cm, T4 = elke afmeting met directe uitbreiding naar de thoraxwand of de huid.

\* De analyse werd uitgevoerd met gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie.

† Gecorrigeerd voor leeftijd, tumorgraad en -morfologie, borstchirurgie, okselkliertoilet, chemotherapie, hormoontherapie, anti-HER2-therapie, radiotherapie en contralateraal borstkanker.

pas na 2006 volledig werd geregistreerd, herhaalden we voor de vergelijking van de 2 cohorten de regressieanalyse zonder medenemen van deze factor maar met medenemen van ductaal carcinoma in situ (DCIS). De follow-up werd vergelijkbaar gemaakt door deze voor beide groepen te beperken tot 5 jaar.

Een tweezijdige p-waarde  $\leq 0,05$  werd als significant beschouwd. Ontbrekende waarden namen we mee als aparte groep mee. Voor de analyses gebruikten we SPSS versie 20.0 en SAS versie 9.4.

## RESULTATEN

### PATIËNTEN EN TUMORKENMERKEN

De patiënt- en tumorkarakteristieken worden gepresenteerd in tabel 1. In Nederland werd tussen 1999-2012 bij 173.797 vrouwelijke patiënten borstkanker vastgesteld met bekend tumorstadium; 80.228 (46%) in 1999-2005 en 93.569 (54%) in 2006-2012. Bij 11.929 (6,9%) patiënten werd de tumorgrootte klinisch vastgesteld, niet door pathologisch onderzoek. De mediane leeftijd bij diagnose was 59,3 jaar in 1999-2005 en 60,0 jaar in 2006-2012; de continue leeftijdsverdeling was vergelijkbaar ( $p = 0,169$ ). Wel vonden we een paar verschillen in de verdeling naar leeftijdsklassen: het recente cohort telde 4% meer patiën-

ten van 60-69 jaar en respectievelijk 1 en 2% minder patiënten van 30-39 en 70-79 jaar ( $p < 0,001$ ).

Het tumorstadium bij diagnose was in het recente cohort gunstiger. Vergeleken met cohort 1999-2005 hadden in cohort 2006-2012 meer patiënten tumorstadium  $\leq T1$  (65 vs. 60%;  $p < 0,001$ ), een lymfeklierstatus No (68 vs. 65%;  $p < 0,001$ ), en een laaggradige tumor graad 1 (21 vs. 16%;  $p < 0,001$ ).

De vrouwen in het recente cohort kregen vaker borstsparende chirurgie (54 vs. 48%;  $p < 0,001$ ) en minder vaak een okselkliertoilet (33 vs. 57%;  $p < 0,001$ ). Ook kregen meer vrouwen systemische therapie (60 vs. 53%;  $p < 0,001$ ) in de vorm van hormonale therapie (49 vs. 39%;  $p < 0,001$ ), chemotherapie (37 vs. 30%;  $p < 0,001$ ) of anti-HER2-therapie (8 vs. 1%;  $p < 0,001$ ).

De hormoonreceptorstatus was alleen bekend voor het cohort 2006-2012, waar 83.221 vrouwen een invasief carcinoom hadden. De oestrogeenreceptorstatus was negatief bij 13.876 (17%), positief bij 67.993 (82%) en onbekend bij 1352 (2%) patiënten. De progesteronreceptorstatus was negatief bij 26.268 (32%), positief bij 53.557 (64%) en onbekend bij 3396 (4%) patiënten. De HER2-status was negatief bij 67.418 (81%), positief bij 10.899 (13%) en onbekend bij 4904 (6%) patiënten.

**TABEL 4** Univariabele en multivariabele analyse volgens Cox van klinische en pathologische variabelen als risicofactor voor totale sterfte bij patiënten die gediagnosticeerd met invasieve borstkanker in de periode 2006-2012\*

variabele	univariabele analyse		multivariabele analyse†		
	HR (95%-BI)	p-waarde		HR (95%-BI)	p-waarde
leeftijd bij diagnose in jaren	1,07 (1,07-1,07)	< 0,001	83.191	1,04 (1,04-1,05)	< 0,001
tumorstadium					
T1a	Referentie		3.840	Referentie	
T1b	0,93 (0,79-1,09)	0,339	12.207	1,04 (0,88-1,22)	0,677
T1c	1,61 (1,39-1,85)	< 0,001	34.156	1,54 (1,33-1,78)	< 0,001
T2	3,53 (3,07-4,1)	< 0,001	27.937	2,17 (1,87-2,52)	< 0,001
T3	5,6 (4,8-6,6)	< 0,001	3.212	2,78 (2,36-3,27)	< 0,001
T4	14,6 (12,6-17,1)	< 0,001	1.839	3,32 (2,83-3,90)	< 0,001
lymfeklierstadium					
N0	Referentie		53.223	Referentie	
N1	1,01 (0,96-1,06)	0,734	21.851	1,25 (1,17-1,32)	< 0,001
N2	1,66 (1,56-1,78)	< 0,001	5.396	2,36 (2,16-2,58)	< 0,001
N3	3,19 (2,97-3,41)	< 0,001	2.721	4,0 (3,66-4,4)	< 0,001
B&R-graad					
graad 1	Referentie		17.327	Referentie	
graad 2	1,42 (1,33-1,53)	< 0,001	32.662	1,18 (1,10-1,27)	< 0,001
graad 3 (incl. anaplastisch)	2,49 (2,33-2,67)	< 0,001	22.263	1,69 (1,56-1,82)	< 0,001
onbekend	6,2 (5,8-6,6)	< 0,001	10.939	1,68 (1,54-1,83)	< 0,001
morfologie					
ductaal carcinoom of gemengd	Referentie		66.104	Referentie	
lobulair carcinoom	1,20 (1,13-1,27)	< 0,001	9.127	0,91 (0,86-0,97)	0,003
anders	1,64 (1,55-1,73)	< 0,001	7.960	0,94 (0,89-1,00)	0,040
oestrogenreceptorstatus					
negatief	Referentie		13.873	Referentie	
positief	0,55 (0,53-0,58)	< 0,001	67.967	0,71 (0,66-0,77)	< 0,001
onbekend	1,21 (1,08-1,37)	0,001	1.351	1,00 (0,85-1,18)	0,972
progesteronreceptorstatus					
negatief	Referentie		26.261	Referentie	
positief	0,58 (0,56-0,60)	< 0,001	53.535	0,81 (0,77-0,85)	< 0,001
onbekend	0,93 (0,85-1,01)	0,069	3.395	0,81 (0,72-0,90)	< 0,001
HER2-status					
negatief	Referentie		67.393	Referentie	
positief	1,06 (1,00-1,12)	0,047	10.897	1,00 (0,93-1,08)	0,933
onbekend of inconclusief	2,88 (2,73-3,04)	< 0,001	4.901	0,94 (0,88-1,00)	0,045

**RELATIEVE EN TOTALE OVERLEVING**

De mediane follow-upduur in ons onderzoek was 9,8 jaar (uitersten: 0-15) in cohort 1999-2005 en 3,9 jaar (uitersten: 0-8) in cohort 2006-2012. Tijdens de follow-upperiode overleden in het oudere cohort 27.924 vrouwen, in het recentere cohort 11.177 vrouwen. Figuur 1 toont de relatieve overleving per tumorstadium, figuur 2 de relatieve overleving per lymfeklierstatus.

Tabel 2 toont de totale en relatieve 5-jaarsoverleving in

beide cohorten. In het recente cohort waren deze voor alle stadia beter dan in het oudere cohort; de overleving steeg het meest bij vrouwen ouder dan 75 jaar. In cohort 2006-2012 was de totale 5-jaarsoverleving 96% en de relatieve 5-jaarsoverleving bij een tumordiameter  $\leq 1$  cm (tumorstadia T1a-b) 100%. Voor vrouwen met een DCIS was de relatieve 15-jaarsoverleving in cohort 1999-2005 100% en de relatieve 8-jaarsoverleving in cohort 2006-2012 101%. De relatieve overleving nam af met toene-

**TABEL 4** Vervolg

variabele	univariabele analyse		multivariabele analyse†	
	HR (95%-BI)	p-waarde	HR (95%-BI)	p-waarde
operatie				
mastectomie	Referentie		34.421	Referentie
borstsparende behandeling	0,389 (0,372-0,41)	< 0,001	44.117	0,87 (0,81-0,93)
geen operatie	7,6 (7,2-7,9)	< 0,001	4.653	4,1 (3,78-4,5)
okselskliertoilet				
nee	Referentie		52.353	Referentie
ja	1,18 (1,14-1,23)	< 0,001	30.838	1,29 (1,21-1,38)
chemotherapie				
nee	Referentie		48.417	Referentie
ja	0,52 (0,50-0,54)	< 0,001	34.774	0,86 (0,80-0,92)
adjuvante hormonale therapie				
nee	Referentie		37.931	Referentie
ja	1,21 (1,17-1,26)	< 0,001	45.260	0,64 (0,61-0,68)
anti-HER2-therapie				
nee	Referentie		75.797	Referentie
ja	0,55 (0,51-0,60)	< 0,001	7.394	0,58 (0,52-0,65)
radiotherapie				
nee	Referentie		29.569	Referentie
ja	0,353 (0,340-0,367)	< 0,001	53.622	0,69 (0,64-0,73)
contralateraal borstkanker				
nee	Referentie		79.889	Referentie
ja	1,12 (1,03-1,23)	0,010	3.302	1,01 (0,93-1,11)

B&R = Bloom and Richardson; HR = hazardratio; N0 = geen pathologisch vastgestelde regionale lymfeklieren met metastasen of geïsoleerde tumorcellen; N1 = metastasen in 1-3 regionale lymfeklieren; N2 = metastasen in 4-9 regionale lymfeklieren; N3 = metastasen in ≥ 10 regionale lymfeklieren; T1a = ≤ 0,5 cm (inclusief micro-invasie); T1b = > 0,5 cm en ≤ 1 cm, T1c = > 1 cm en ≤ 2 cm, T2 = > 2 cm en ≤ 5 cm, T3 = > 5 cm, T4 = elke afmeting met directe uitbreiding naar de thoraxwand of de huid.

\* De analyse werd uitgevoerd met gegevens van de Nederlandse Kankerregistratie.

† Gecorrigeerd voor leeftijd, tumor- en lymfeklierstadium, graad, morfologie, hormoon receptor status en Her2 status, borstchirurgie, okselskliertoilet, chemotherapie, hormoon therapie, anti-HER2 therapie, radiotherapie, en contralateraal borstkanker.

mende tumorgrootte en lymfeklierstatus, maar niet significant voor T1b versus T1a.

#### PROGNOSTISCHE FACTOREN: 1999-2005

In deze analyse excludeerden we 93 patiënten die een invasief borstcarcinoom hadden met de chirurgische classificatie 'anders', vanwege hun zeer kleine aantal en hun heterogeniteit. Van de 73.245 patiënten gediagnosticeerd met invasief carcinoom tussen 1999-2005 overle-

den er tijdens de follow-upperiode 26.717 (37%). Uit de regressieanalyses bleek dat de mortaliteit toenam met de tumorgrootte en met het aantal aangedane lymfeklieren (tabel 3). In de analyses is gecorrigeerd voor leeftijd, contralateraal mammacarcinoom, tumorgraad, morfologie, type chirurgie, okselskliertoilet, hormoon-, chemo- of immunotherapie en radiotherapie.



**TABEL 5** Multivariabele analyses volgens Cox van de invloed van klinische en pathologische variabelen op de totale 5-jaarssterfte bij patiënten met borstkanker, uitgesplitst naar de perioden 1999-2005 en 2006-2012\*

klinische en pathologische variabelen	1999-2005			2006-2012		
	aantal	HR (95%-BI)	p-waarde	aantal	HR (95% BI)	p-waarde
leeftijd bij diagnose in jaren	79.997	1,05 (1,05-1,05)	< 0,001	93.497	1,05 (1,04-1,05)	< 0,001
tumorstadium						
ductaal carcinoma in situ	6752	0,75 (0,62-0,90)	0,002	10.306	0,58 (0,48-0,70)	< 0,001
T1a	2393	referentie		3840	referentie	
T1b	9589	1,12 (0,94-0,32)	0,211	12.207	1,02 (0,86-1,22)	0,819
T1c	29.100	1,65 (1,41-1,93)	< 0,001	34.156	1,59 (1,35-1,86)	< 0,001
T2	26.597	2,42 (2,07-2,83)	< 0,001	27.937	2,32 (1,97-2,73)	< 0,001
T3	2710	3,48 (2,94-4,1)	< 0,001	3212	3,02 (2,53-3,61)	< 0,001
T4	2856	3,72 (3,15-4,4)	< 0,001	1839	3,59 (3,02-4,3)	< 0,001
lymfeklierstadium						
N0	52.015	referentie		63.476	referentie	
N1	19.006	1,53 (1,45-1,61)	< 0,001	21.899	1,26 (1,19-1,35)	< 0,001
N2	5983	2,83 (2,64-3,03)	< 0,001	5398	2,39 (2,18-2,63)	< 0,001
N3	2993	4,6 (4,3-5,0)	< 0,001	2724	4,1 (3,72-4,5)	< 0,001
B&R-graad						
graad 1	12.883	referentie		18.972	referentie	
graad 2	28.652	1,25 (1,17-1,33)	< 0,001	35.817	1,26 (1,17-1,36)	< 0,001
graad 3 (incl. anaplastisch)	23.920	2,02 (1,89-2,16)	< 0,001	27.099	2,08 (1,93-2,25)	< 0,001
onbekend	14.542	1,52 (1,41-1,63)	< 0,001	11.609	1,90 (1,73-2,07)	< 0,001
morfologie						
ductaal carcinoom of gemengd	62.296	referentie		75.706	referentie	
lobulair carcinoom	8124	0,83 (0,78-0,88)	< 0,001	9127	0,88 (0,83-0,94)	< 0,001
anders	9577	1,01 (0,96-1,06)	0,741	8664	0,96 (0,90-1,02)	0,163
operatie						
mastectomie	38.040	referentie		38.307	referentie	
borstsparende behandeling	38.638	0,84 (0,79-0,89)	< 0,001	50.313	0,87 (0,81-0,94)	< 0,001
geen operatie	3319	3,72 (3,46-4,00)	< 0,001	4877	4,4 (4,1-4,8)	< 0,001
okseldklierstolet						
nee	34.562	referentie		62.478	referentie	
ja	45.435	0,95 (0,90-1,00)	0,060	31.019	1,38 (1,29-1,48)	< 0,001

**PROGNOSTISCHE FACTOREN: 2006-2012**

Van de 83.191 patiënten gediagnosticeerd met invasief carcinoom tussen 2006-2012 overleden er tijdens de follow-upperiode 10.778 (13%). In de univariabele regressie-analyse waren alle klinische en pathologische variabelen significant geassocieerd met de mortaliteit (tabel 4), in de multivariabele analyse bleven tumorgrootte en lymfeklierstatus significant geassocieerd met overlijden; bij tumorstadium T1c versus T1a was de hazard ratio (HR) 1,54 (95%-BI: 1,33-1,78), bij lymfeklierstatus N1 versus N0 was de HR 1,25 (95%-BI: 1,17-1,32). In deze analyses is gecorrigeerd voor leeftijd, contralateraal mammacarcinoom, tumorgraad, morfologie, type chirurgie, oksel-

klierstolet, hormoon-, chemo- of immunotherapie en radiotherapie, hormoonreceptorstatus en HER2-status. Borstsparende therapie gaf in de multivariabele analyse een lagere kans op overlijden dan mastectomie (HR 0,87; 95%-BI: 0,81-0,93;  $p < 0,001$ ); okseldklierdissectie vergrootte het risico (HR 1,29; 95%-BI: 1,21-1,38;  $p < 0,001$ ), hoewel wij corrigeerden voor de lymfeklierstatus. Contralateraal mammacarcinoom had geen invloed op de overleving (HR: 1,01; 95%-BI: 0,93-1,11,  $p = 0,762$ )

In de univariabele analyse gaf een positieve HER2-status een groter risico op overlijden, maar dit effect verdween in de multivariabele analyse door het gunstige effect van anti-HER2-therapie (HR 0,58; 95%-BI: 0,52-0,65;  $p <$



**TABEL 5** Vervolg

klinische en pathologische variabelen	1999-2005			2006-2012		
	aantal	HR (95%-BI)	p-waarde	aantal	HR (95% BI)	p-waarde
chemotherapie						
nee	55.980	referentie		58.690	referentie	
ja	24.017	1,21 (1,15-1,28)	< 0,001	34.807	0,99 (0,92-1,06)	0,77
adjuvante hormonale therapie						
nee	48.712	referentie		48.152	referentie	
ja	31.285	0,62 (0,60-0,65)	< 0,001	45.345	0,45 (0,43-0,47)	< 0,001
anti-HER2-therapie†						
nee	79.272	referentie		86.088	referentie	
ja	725	0,66 (0,54-0,82)	< 0,001	7409	0,58 (0,53-0,64)	< 0,001
radiotherapie						
nee	33.156	referentie		34.422	referentie	
ja	46.841	0,71 (0,68-0,75)	< 0,001	59.075	0,67 (0,63-0,72)	< 0,001
contralateraal borstkanker						
nee	76.811	referentie		90.026	referentie	
ja	3186	0,94 (0,87-1,03)	0,169	3471	1,02 (0,93-1,13)	0,618

B&R = Bloom and Richardson; HR = hazardratio; N0 = geen pathologisch vastgestelde regionale lymfeklieren met metastasen of geïsoleerde tumorcellen; N1 = metastasen in 1-3 regionale lymfeklieren; N2 = metastasen in 4-9 regionale lymfeklieren; N3 = metastasen in ≥ 10 regionale lymfeklieren; T1a = ≤ 0,5 cm (inclusief micro-invasie); T1b = > 0,5 cm en ≤ 1 cm, T1c = > 1 cm en ≤ 2 cm, T2 = > 2 cm en ≤ 5 cm, T3 = > 5 cm, T4 = elke afmeting met directe uitbreiding naar de thoraxwand of de huid.

\* Weergegeven zijn de hazardratio's met 95%-betrouwbaarheidsinterval voor totale 5-jaarssterfte, berekend aan de hand van univariabele en multivariabele Cox 'proportional hazard'-modellen. De follow-upduur was beperkt tot een maximum van 5 jaar. De mediane follow-upduur was 5,0 jaar (uitersten: 0-5) voor het cohort 1999-2005 en 3,9 jaar (uitersten: 0-5) voor het cohort 2006-2012. In de multivariabele analyse werden alle klinisch-pathologische relevante variabelen en variabelen met een p-waarde < 0,05 in de univariabele analyse geïnccludeerd. De assumptie van proportionaliteit ('proportional hazards') gold en was bepaald door grafische weergave van de log-log-overlevingscurve. Een tweezijdige p-waarde ≤ 0,05 werd als statistisch significant beschouwd; deze p-waarden zijn rood afgedrukt. Ontbrekende waarden werden als aparte groep geanalyseerd binnen dezelfde variabele.

† Anti-HER2-therapie: meestal trastuzumab.

0,001). Het eveneens gunstige effect van hormonale therapie (HR 0,64; 95%-BI: 0,61-0,68; p < 0,001) was aanzienlijk groter dan dat van chemotherapie (HR 0,86; 95%-BI: 0,80-0,92).

#### PROGNOSTISCHE FACTOREN: 1999-2005 VERGELEKEN MET 2006-2012

We vergeleken de risicofactoren in beide cohorten met multivariabele regressieanalyses waarin we de hormoonreceptorstatus achterwege lieten maar de aanwezigheid van een DCIS meenamen. Ter wille van de vergelijkbaarheid beperkten we de maximale follow-up in beide groepen tot 5 jaar (tabel 5). Uit deze analyses bleek dat voor iedere tumorgrootte en lymfeklierstatus het risico op

overlijden in het recente cohort kleiner was dan in het oudere cohort. In beide cohorten hadden patiënten met een DCIS een significant lager risico om te overlijden dan patiënten met tumorstadium T1a.

#### BESCHOUWING

##### BELANGRIJKSTE RESULTATEN

We onderzochten in 2 grote cohorten vrouwelijke borstkankerpatiënten, ruim 80.000 in de periode 1999-2005 en ruim 93.000 in de periode 2006-2012, welke factoren van invloed waren op hun prognose. In de recente periode nam het aantal borstkankerdiagnoses toe met 17%. Voor

## LEERPUNTEN

- **De overlevingskansen na borstkanker zijn momenteel zeer goed: de totale relatieve 5-jaarsoverleving is 96% en bij tumoren  $\leq 1$  cm zelfs 100%. De overleving is na 2006 verbeterd voor alle tumorstadia en leeftijden.**
- **Tumorgrootte en lymfeklierstadium hebben significante invloed op de prognose; vroege detectie blijft van vitaal belang.**
- **Chirurgie blijft de hoeksteen van de behandeling; borstsparende behandeling is mogelijk gunstiger dan mastectomie.**
- **Een contralateraal mammacarcinoom beïnvloedt de prognose niet.**
- **Radiotherapie en aanvullende hormoon- of immunotherapie verbeteren de overlevingskansen sterker dan chemotherapie.**

een deel was dit het gevolg van de vergrijzing; in deze periode nam het aantal vrouwen in Nederland toe met 2,7%, het aantal vrouwen tussen 60-69 jaar met 23%.<sup>15</sup> Over beide onderzoeksperiodes werd 6% van de carcinoomen gediagnosticeerd bij vrouwen jonger dan 40 jaar en 10% bij vrouwen ouder dan 80 jaar.

Nog vaker dan in 1999-2006 werden tumoren in 2006-2012 vroegtijdig gediagnosticeerd. De relatieve 5-jaarsoverleving verbeterde voor alle tumorstadia en bereikte 100% voor tumoren  $\leq 1$  cm, en 98% voor tumoren van 1-2 cm. Naar leeftijdsklasse was de relatieve 5-jaarsoverleving het hoogst (97%) bij 50-75-jarigen, de groep die wordt uitgenodigd voor het bevolkingsonderzoek. De grootste verbetering trad op bij vrouwen van 75 jaar en ouder: van 83 naar 91%.

Zowel tumorgrootte als lymfeklierstatus bleken significante invloed te hebben op de prognose, op de korte en op de lange termijn en onafhankelijk van tumorbiologie, leeftijd en therapie. Deze invloed werkt dubbel, omdat bij toenemende tumorgrootte ook het aantal positieve okselklieren toeneemt.<sup>16</sup> De prognose van tumoren  $\leq 1$  cm was uitmuntend in de gehele onderzoeksperiode, zonder verschil tussen T1a en T1b. Deze patiënten krijgen in Nederland zelden adjuvante therapie, ook als de oestrogenreceptorstatus negatief is. In ons onderzoek werd 1% van de patiënten in stadium T1a-bNo behandeld met trastuzumab.

Chirurgie blijft de hoeksteen van de behandeling. In het recente cohort vonden iets vaker borstsparende operaties plaats (54 vs. 48%) en iets minder vaak mastectomieën (41 vs. 47%). De borstsparende behandeling lijkt, gecorrigeerd voor stadium, leeftijd, tumorbiologie en overige behandelingen, in beide cohorten de overleving gunstig te beïnvloeden, met een HR van 0,87 in het recente en

0,84 in het oudere cohort. Mogelijk wordt dit voor een deel verklaard door grotere comorbiditeit in de mastectomiegroep, maar daarover zijn geen gegevens beschikbaar.

In het algemeen geldt dat het in observationeel onderzoek niet goed mogelijk is zekerheid te krijgen over de oorzaak van bevindingen. Dat vergt nader onderzoek. Maar meer sparend opereren lijkt gunstig. Het okselkliertoilet, een procedure die vanaf 2006 alleen wordt toegepast bij patiënten met een positieve schildwachtklier,<sup>9</sup> bleek in onze multivariabele analyse ongunstig voor de overleving, dus ook gecorrigeerd voor het aantal positieve klieren. Een van de mogelijke oorzaken zou kunnen zijn dat het gunstig is als de niet-aangedane okselklieren intact blijven, zoals het ook gunstig zou kunnen zijn dat het lymfesysteem bij borstsparende therapie intact blijft. Contralateraal mammacarcinoom beïnvloedt de prognose niet.

Weliswaar hadden de patiënten in het recente cohort vaker een gunstig tumorstadium, maar toch kregen ze vaker adjuvante systemische therapie (60 vs. 53%). Voor een deel komt dat doordat de indicatie in de richtlijn breder is gemaakt.<sup>11</sup> In de multivariabele analyse van het cohort 2006-2012 leverde chemotherapie een veel bescheidener bijdrage aan de vermindering van het sterfterisico (14%) dan hormonale therapie (36%) en anti-HER2-therapie (42%) – die laatste wordt in de praktijk vaak gecombineerd met chemotherapie. De behandeling met trastuzumab bij tumoren  $> 1$  cm deed het ongunstige effect van een positieve HER2-status volledig teniet. Patiënten van wie de HER2-status onbekend was, hadden een duidelijk ongunstigere prognose, waarschijnlijk doordat zij voor een deel HER2-positief waren.

#### VERGELIJKING MET ANDER ONDERZOEK, STERKE PUNTEN EN BEPERKINGEN

Recentelijk zijn in de *Lancet* gegevens gepubliceerd uit 67 landen, waaruit blijkt dat de netto overleving van borstkankerpatiënten verbeterd is tot gemiddeld 80%, gecorrigeerd voor leeftijd.<sup>1</sup> In ons onderzoek was de relatieve 5-jaarsoverleving in cohort 2006-2012 zelfs 96%. De *Lancet*-publicatie bevatte geen gegevens die verschillen in overleving tussen landen kunnen verklaren, zoals het tumorstadium. Andere onderzoeken waren veel kleiner en minder recent.

Door de gunstige overleving en de soms late metastasering van borstkanker zijn grote onderzoeken met een lange follow-upduur nodig om de risicofactoren te analyseren. De NKR biedt daartoe een unieke mogelijkheid, met gegevens over incidentie, pathologie, behandeling en vitale status. In ons recente cohort was de follow-upduur relatief kort, met een mediaan van 3,9 jaar; maar in ons oudere cohort stabiliseert de relatieve overleving zich na

10 jaar. Het kan dus informatief zijn over 5 jaar een heranalyse van beide cohorten uit te voeren.

In ons oudere cohort werden de hormoonreceptor- en de HER2-status nog niet bepaald of geregistreerd. Om toch de risicofactoren tussen beide cohorten te kunnen vergelijken hebben we de analyse herhaald zonder deze factoren, maar met inclusie van DCIS, en hebben we de follow-upduur beperkt tot 5 jaar. In deze vergelijking was het wegvallen van enig significant gunstig effect van chemotherapie in het recente cohort de enige essentiële verandering ten opzichte van de oorspronkelijke analyse.

Ten slotte ontbraken in ons onderzoek gegevens over comorbiditeit, die zowel de overleving als de risicofactoren in zekere mate kan hebben beïnvloed.

## CONCLUSIES EN IMPLICATIES

Tumorgrootte en lymfeklierstatus houden onverminderd significante invloed op de prognose, en vroege detectie is

nog altijd van vitaal belang. Samen met de analyse van de overige factoren, waaronder de verschillende behandelingen, kan dit zowel artsen en hun patiënten alsook beleidsmakers belangrijke informatie geven bij hun keuzes voor behandeling en beleid. Ook onderzoekers, die het tumorstadium vaak gebruiken als primaire uitkomstmaat voor de prognose, zullen rekening moeten houden met deze factoren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 24 februari 2016.

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9800

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/A9800**

## LITERATUUR

- Allemani C, Weir HK, Carreira H, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385:977-1010.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:5-29.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1784-92.
- de Gelder R, Heijnsdijk EA, Fracheboud J, et al. The effects of population-based mammography screening starting between age 40 and 50 in the presence of adjuvant systemic therapy. *Int J Cancer*. 2015;137:165-72.
- de Boer M, van Dijck JA, Bult P, et al. Breast cancer prognosis and occult lymph node metastases, isolated tumor cells, and micrometastases. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:410-25.
- Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer*. 2007;43:867-76.
- Verbeek AL, Broeders MJ; National Evaluation Team for Breast Cancer Screening; National Expert and Training Centre for Breast Cancer Screening. Evaluation of The Netherlands breast cancer screening programme. *Ann Oncol*. 2003;14:1203-5.
- Roumen RM, Pijpers HJ, Thunnissen FB, et al. Samenvatting van de richtlijn 'Schildwachtklierbiopsie bij mammacarcinoom'. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2000;144:1864-7.
- Ho VK, van der Heiden-van der Loo M, Rutgers EJ, et al. Implementation of sentinel node biopsy in breast cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer*. 2008;44:683-91.
- de Munck L, Schaapveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129:229-33.
- Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON). Richtlijn behandeling van het mammacarcinoom 2005. Utrecht: CBO/VIK; 2005.
- van Herk-Sukel MP, van de Poll-Franse LV, Creemers GJ, et al. Major changes in chemotherapy regimens administered to breast cancer patients during 2000-2008 in the Netherlands. *Breast J*. 2013;19:394-401.
- Edge S BD, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Chicago (IL): Springer; 2009. p. 345-76.
- Rakha EA, El-Sayed ME, Lee AH, et al. Prognostic significance of Nottingham histologic grade in invasive breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26:3153-8.
- Central Bureau of Statistics Netherlands. Bevolking naar geslacht: vrouwen, 1999-2012 [internet]. Voorburg: CBS Statline, 2015.
- Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-7.