

Population af patienter med T1N0M0 brystkræft hvor en forsinkelse af mammografiscreening på 30-90 dage ikke fører til ændring i behandling og ikke fører til betydende ændring i prognosen

Notatet beskriver en gruppe brystkræftpatienter, detekteret ved mammografiscreening, hvor en forsinkelse mellem 30 og 90 dage ikke vil have mærkbar betydning for behandling og prognose. Der tages udgangspunkt i DBCG's kliniske retningslinjer for kirurgi,¹ radioterapi² og systemisk adjuverende behandling.³ Målgruppen er kvinder i aldersgruppen 50-69 år, hvoraf en del af de yngre vil være præmenopausale, mens hovedparten vil være postmenopausale.

Det lægges til grund, at med mærkbar ændring i behandling forstås mere omfattende kirurgi (mastektomi frem for brystbevarende operation, aksilrømning frem for sentinel node biopsi), mere strålebehandling (bestråling af brystvæg og lymfeknuder efter brystbevarende operation frem for bestråling af brystet alene) og mere omfattende systemisk behandling (kemoterapi i stedet for ingen kemoterapi, endokrin behandling frem for ingen systemisk behandling). I forhold til prognoseforringelse, så tages udgangspunkt i, at der skal være en forringet 5-års overlevelse på mindst 5 procentpoint, før erstatning kan ydes fra Patienterstatningen.

I populationen af screeningsdetekterede patienter med brystkræft kan identificeres en gruppe, hvor en forsinkelse mellem 30 og 90 dage ikke vil medføre betydende ændringer i sygdomsstadium og prognose. Det drejer sig om kvinder, der diagnosticeres og behandles for tidlig brystkræft med en tumorstørrelse op til 20 mm og uden lymfeknudemetastaser (T1N0M0). Fremrykning af diagnosen vil i denne gruppe kun i ganske få tilfælde betyde ændringer i tumorstørrelsen, der vil medføre ændret behandlingsstrategi som beskrevet nedenfor. Da der udelukkende er tale om patienter, hvor der ikke er metastaser i lymfeknuder, sker der ikke ændringer i lymfeknudestatus, og de øvrige tumorkarakteristika, der indgår i behandlingsalgoritmerne, vil også være upåvirkede af en forsinkelse.

Behandlingsmæssige konsekvenser af op til 90 dages forsinkelse hos patienter med screeningsdetekteret brystkræft som følge af (T1N0M0)

Kirurgisk behandling

Det kirurgiske indgreb vil hos langt hovedparten være brystbevarende operation og sentinel node (SN) biopsi. Mastektomi vil blive foretaget i få tilfælde, f.eks. hvis der er multifokalitet eller ledsagende udbredt DCIS, men en beskedne reduktion i tumorstørrelse som følge af fremrykning af diagnosen vil ikke påvirke den anbefalede kirurgiske tilgang.

Strålebehandling

Strålebehandling vil indgå i behandlingen af alle patienter i omtalte kategori, der har fået foretaget brystbevarende operation, men gives ikke rutinemæssigt til patienter, der har fået foretaget mastektomi. Fremrykning af diagnosen vil ikke ændre indikationen for strålebehandling for denne population.

Der vil være en gruppe med unifokale tumorer, der behandles med delbrystbestråling. Indikationen herfor er, at det er ikke-lobulære tumorer, maksimalt grad 2, østrogenreceptor positive og HER2 normale. Da indikationen dækker patienter med en tumorstørrelse på op til 20 mm (pT1), vil en fremrykning af diagnosen ikke påvirke den enkelte patients mulighed for at tilhøre målgruppen, da der under alle omstændigheder kun er tale om T1 tumorer.

En meget begrænset gruppe af patienter, som er 60 år eller ældre, kan som følge af forsinkelse miste muligheden for deltagelse i NATURAL studiet (lodtrækningsforsøg mellem delbryst eller ingen strålebehandling). Kandidater hertil skal opfylde kriterierne for delbrystbestråling, men dog have tumorer, der har en maksimal størrelse på 10 mm. Det betyder, at der vil være enkelte patienter, hvor en fremrykning medfører, at tumorstørrelsen reduceres fra at være >10 mm til 10 mm eller mindre. Ved en fremrykning af diagnosen på maksimalt 90 dage vil det alene være patienter med tumorer på 11 mm, der vil skifte stadium og have en tumorstørrelse på 10 mm eller mindre. Som det fremgår af bilag 1, vil tumorstørrelsen ligge mellem 9 og 10 mm. For alle andre tumorstørrelser end 11 mm på diagnosetidspunktet gælder, at fremrykning ikke flytter fra tumorstadiet fra T1c (>10 mm) til T1b (≤10 mm). Da NATURAL-studiet er et klinisk forsøg og altså ikke er omfattet af de kliniske retningslinjer på området, vil Patienterstatningen dog ikke kunne yde erstatning for mistet mulighed for projektdeltagelse.

Systemisk behandling

Anbefalingerne om systemisk behandling til patienter med T1N0M0 tumorstadium er afhængig af menopausestatus.

For **præmenopausale patienter** 50 år eller ældre gælder, at der i gruppen vil være en stor gruppe, som modtager kemoterapi, evt. i kombination med anti-HER2 rettet behandling og endokrin behandling, afhængig af den specifikke tumortype. Der vil dog også være en gruppe, der alene modtager endokrin behandling. Det drejer sig om patienter, der har en tumor, som er grad 1 (ved lobulært karcinom grad 2), østrogenreceptor positiv og HER2 negativ. Hos patienter uden lymfeknudemetastaser vil tumorkarakteristika udover størrelsen ikke ændre sig som følge af forsinkelsen, og derfor vil indikationen for kemoterapi hos disse ikke ændres.

For **postmenopausale patienter** vil den systemiske behandling overvejende være endokrin behandling og behandling med zoledronsyre. Der vil dog også være en gruppe, der anbefales kemoterapi og evt. anti-HER2 rettet behandling i tillæg til endokrin behandling eller alene i kombination med zoledronsyre. Indikationen for kemoterapi hos postmenopausale patienter med østrogenreceptor positive tumorer afhænger af tumorstørrelsen, idet den indgår i beregning af PSI-score⁴ (Q-score), som er afgørende for indikationen for kemoterapi hos patienter med hormonfølsom tumor. Indikationen for kemoterapi kan derfor ændres som følge af fremrykning af diagnosetidspunktet.

Yderligere vil der være enkelte postmenopausale patienter, der som følge af forsinkelsen vil blive anbefalet endokrin behandling, som ikke ville have været tilfældet ved rettidig diagnose. Det er patienter, der har tumorer over 10 mm på diagnosetidspunktet og ville have haft en maksimal tumorstørrelse på 10 mm ved fremrykning og dermed tilhøre lavrisikogruppen.⁵ Dog er det kun patienter med grad 1 tumorer, der tilhører lavrisikogruppen (for invasivt lobulært karcinom grad 1-2).³ Dvs., at der er en meget begrænset gruppe af patienter, der ved rettidig screeningsmammografi vil have brystkræft tilhørende lavrisikogruppen. Det er patienter ≥ 60 år med tumorstørrelse på 11 mm eller mere, hvor fremrykning af diagnosetidspunktet med op til 3 måneder vil kunne betyde, at tumorstørrelsen reduceres til 10 mm eller mindre, og hvor forsinkelsen vil betyde, at de anbefales endokrin behandling, som de ellers kunne have undgået. Jf. bilag 1 begrænses denne gruppe alene til patienter, der på diagnosetidspunktet har en tumor på 11 mm.

Sammenfattende konklusion vedrørende forsinkelse op til 90 dage og behandling

For patienter med tumorstørrelse op til 20 mm og uden lymfeknudemetastaser vil der med få undtagelser ikke ske ændring i den anbefalede behandling ved en fremrykning af diagnosen på op til 90 dage. Undtagelserne herfra fremgår af tabellen. De vil kræve en individuel vurdering.

Tablet 1. Patienter med screeningsdetekteret brystkræft (T1N0M0), hvor fremrykket diagnose op til 90 dage vil føre til 'stage migration' og ændring i den anbefalede behandling.

Patientkategori	Individuel vurdering påkrævet	Stillingtagen til
Præmenopausale	Ingen	Ingen
Postmenopausale	ER positiv og anbefaling af kemoterapi	Kemoterapi?
	T=11 mm, ER positiv, HER2 negativ, grad 1 (ILC 1-2), ≥60 år	Endokrin behandling?

For patienter fundet ved screening med T1N0M0 brystkræft vil det generelt være gældende, at uanset menopausestatus vil op til 90 dages forsinkelse ikke føre til ændringer i behandling hos patienter, der på behandlingstidspunktet ikke anbefales kemoterapi. Undtagen herfra er patienter med tumorer på 11 mm, der ikke får kemoterapi.

Ser man derfor bort fra de patienter, der anbefales kemoterapi på diagnosetidspunktet, vil der således kun i meget begrænset omfang være mulighed for erstatning fra Patienterstatningen. Det kun være relevant at foretage en individuel vurdering for patienter med tumorer på 11 mm, som har modtaget endokrin behandling.

Prognoseforringelse som følge af forsinket diagnose

En forsinket diagnose vil altid have betydning for prognosen, men det vil være meget afhængigt af tumorstadiet på diagnosetidspunktet. For patienter med tumorer, der kan karakteriseres som T1N0M0, er det imidlertid vurderingen, at en forsinkelse på op til 90 dage ikke fører til en forringelse af overlevelsen, der berettiger til erstatning fra Patienterstatningen. En erstatning fra Patienterstatningen forudsætter en forringelse af 5-års overlevelsen på 5 procentpoint eller mere.

Fremrykning af diagnosen vil føre til, at behandling vil kunne foretages på et tidspunkt, hvor tumordiameteren er mindre, men de øvrige tumorkarakteristika vil være de samme, herunder selvfølgelig, at der ikke er spredning til lymfeknuder. Tages der udgangspunkt i en tumor på 20 mm, vil den 90 dage tidligere have været 15 mm (95% CI 12-18) hos en præmenopausal (bilag 2) og 18 mm (95% CI 17-18) hos en postmenopausal patient (bilag 3). Størst forringelse af overlevelsen vil forekomme i de tilfælde, hvor tumorvæksten har været mest udtalt, dvs. fra en tumorstørrelse på henholdsvis 12 mm og 17 mm jf. ovenstående.

Det lægges yderligere til grund for estimering af prognoseforringelsen, at tumor var af ugunstig type (grad 3), og at forsinkelsen ikke har ført til stagemigration og dermed ændringer i behandling, som beskrevet i forrige afsnit. Med baggrund i disse betingelser og ved hjælp af programmet Predict, kan den statistiske overlevelse 5 år efter behandling estimeres.⁶ Programmet tillader også at specificere øvrige tumorkarakteristika, således at overlevelsen kan estimeres for de gængse typer af brystkræft. Dette illustreres af tabel 2, hvoraf det fremgår, at selvom man vælger de mest ugunstige tumorkarakteristika for T1N0M0 tumorer hos en præmenopausal 50-årig patient, der har modtaget kemoterapi og øvrig systemisk behandling jf. de gældende retningslinjer,³ vil en 90

dages forsinkelse ikke medføre en reduktion i 5-års overlevelsen, der overstiger 2%. For ældre patienter og patienter med en 'fredeligere' karakteristisk vil forskellene være mindre.

Tablet 2. Forringelse i 5-års overlevelsen hos brystkræftpatienter (T1N0M0) som følge af en forsinkelse af diagnosen på 90 dage. Estimerne er foretaget med udgangspunkt i en tumorstørrelse på diagnostidspunktet på 20 mm og malignitetsgrad 3 hos en patient på 50 år.

	Type	Faktisk 5-års OS (%)	Fremrykket 5-års OS (%)	Forringet 5-års OS (%)
Præmenopausal	ERpos, HER2neg	95	96	1
	ERneg, HER2neg	88	90	2
	HER2pos, ERneg	88	90	2
	HER2pos, ERpos	96	97	1
Postmenopausal	ERpos, HER2neg	95	96	1
	ERneg, HER2neg	88	89	1
	HER2pos, ERneg	88	89	1
	HER2pos, ERpos	96	96	0

Sammenfattende konklusion vedrørende forsinkelse op til 90 dage og prognose

For populationen af brystkræftpatienter med tumorstørrelse op til 20 mm og uden lymfeknudemetastaser, hvor der ikke som følge af forsinkelsen er sket 'stage migration' og dermed ændringer i behandlingsstrategien, vil en forsinkelse på op til 90 dage højst medføre en forringelse i den 5-årige overlevelse på 2 procentpoint.

Referencer

1. DBCG-Retningslinje. *Kirurgisk behandling af brystkræft - version 2.1. DMCG kliniske retningslinjer* (2022).
2. Danish Breast Cancer Group. *Postoperativ strålebehandling af brystkræft - version 1.0. DMCG kliniske retningslinjer* (2020).
3. Danish Breast Cancer Group. *Systemisk behandling af brystkræft I - version 1.2. DMCG kliniske retningslinjer* (2021).
4. Ejlertsen, B., Jensen, M.-B. & Mouridsen, H. T. Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncol. (Madr)*. **53**, 174–185 (2014).
5. Christiansen, P. *et al.* Mortality Rates Among Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study in Denmark. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1363–1372 (2011).
6. Wishart, G. C. *et al.* PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* **12**, R1 (2010).

Notatet er udarbejdet i marts 2023 af

Hanne Rønning
Overlæge

Peer Christiansen
Professor, dr.med.

Afdeling for Brystkirurgi
Gentofte Hospital

Plastik- og Brystkirurgi
Aarhus Universitetshospital