



Dit rapport is een uitgave van het NIVEL.
De gegevens mogen worden gebruikt met
bronvermelding.

**Variatie tussen ziekenhuizen in de behandeling van vijf soorten
kanker. Een verkennend onderzoek naar aanknopingspunten
voor verbetering van zorg**
Mammacarcinoom

Marianne Heins (NIVEL)
Inge Spronk (NIVEL)
Judith de Jong (NIVEL)
Vincent Ho (IKNL)
Mirian Brink (IKNL)
Joke Korevaar (NIVEL)

U vindt dit rapport en andere publicaties van het NIVEL in PDF-format op: www.nivel.nl

ISBN 978-94-6122-325-8

<http://www.nivel.nl>

nivel@nivel.nl

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2015 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

Inhoud

1 Aanleiding	4
2 Opzet en methoden	5
3 Leeswijzer	10
4 Mammacarcinoom	12
5 Tot slot	47
Referenties	48

1 Aanleiding

De Nederlandse gezondheidszorg staat voor een aantal uitdagingen. Eén daarvan is hoe zo efficiënt mogelijk gebruik kan worden gemaakt van de beperkte middelen in de gezondheidszorg. Een andere uitdaging is het bevorderen van kwaliteit. Daarom is het belangrijk dat gepaste zorg wordt verleend. Over- en/of onderbehandeling moeten zoveel mogelijk worden teruggedrongen.

Zorginstituut Nederland heeft als doel de toegang tot ‘goede en zinnige zorg, niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk’ te bevorderen. Daarmee zijn zowel de kwaliteit als de betaalbaarheid van de zorg gediend. In het kader van het programma ‘Zinnige zorg’ wordt gezocht naar interventies, zoals tests en behandelingen, waar via meer gepast gebruik van zorg de kwaliteit van zorg kan worden verbeterd en tegelijk onnodige zorgkosten kunnen worden vermeden. Voor het gebied nieuwvormingen zijn de pijlen gericht op de oncologische trajecten volgend op de primaire behandeling van huid-, borst-, long-, darm-, en prostaatcarcinoom.

Een mogelijke aanwijzing voor ongepast gebruik van zorg is het voorkomen van variatie in behandeling gerelateerd aan de aanbevelingen in richtlijnen. Dit rapport laat voor vijf tumorsoorten, voor een aantal patiëntprofielen (bijvoorbeeld hormonale en chemotherapie bij oudere patiënten met stadium II/III mammacarcinoom) de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen binnen Nederland zien over de periode 2007-2012.

De resultaten van dit rapport zullen door het Zorginstituut als een van de bronnen gebruikt worden om onderwerpen te selecteren die in aanmerking komen voor verdere verdieping van mogelijkheden om gepast gebruik van zorg, en daarmee de kwaliteit en betaalbaarheid van de zorg, te bevorderen.

2 Opzet en methoden

Het gehele rapport bestaat uit een hoofdrapport waarin de resultaten voor alle tumorsoorten kort worden besproken. Per tumorsoort is er een deelrapport waarin de resultaten in meer detail worden besproken. Dit deelrapport (bijlage 4) bespreekt de resultaten voor mammacarcinoom.

Bij elke tumorsoort bestaan verschillende behandelingen en groepen patiënten met verschillende behandeladviezen. Het was niet haalbaar om al deze groepen en behandelingen binnen de gestelde termijnen van dit project te onderzoeken, vandaar dat bij aanvang een keuze gemaakt moest worden om de variatie in beeld te brengen voor een aantal patiëntprofielen. Deze keuze is gemaakt tijdens een bijeenkomst met een aantal medisch specialisten, medewerkers van IKNL en in aanwezigheid van Zorginstituut Nederland. Uiteindelijk zijn dit 14 patiëntprofielen geworden.

Validering

Om relevante patiëntprofielen te selecteren is een bijeenkomst gehouden met een aantal medisch specialisten die deskundig zijn op het gebied van (één van) de vijf tumorsoorten (zie voor verdere informatie bijlage 1). Hierbij waren ook medewerkers van IKNL aanwezig. De medisch specialisten hebben uit een grote voorselectie een aantal patiëntprofielen (patiëntengroepen en behandelingen) aangewezen waarvan zij dachten dat de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen of volumeverandering in recente jaren groot was. De medewerkers van IKNL hebben aangegeven of het mogelijk was om de gekozen patiëntprofielen in de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) te identificeren. Ter controle zijn tussentijdse resultaten met twee medewerkers van IKNL besproken. De uiteindelijke resultaten zijn aan een groep medisch specialisten voorgelegd om duiding te geven aan de gevonden variatie (zie voor verdere informatie bijlage 1). Aan de hand van de opmerkingen van de medisch specialisten zijn er aanpassingen gedaan aan het rapport, met name hebben er aanpassingen plaatsgevonden in de beschrijving van de richtlijnen en in de discussie en interpretatie van de resultaten. De auteurs zijn uiteindelijk verantwoordelijk voor de inhoud van dit rapport.

Data

Om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor deze patiëntprofielen in kaart te brengen is gebruik gemaakt van data van de NKR. Deze registratie wordt beheerd door IKNL. Speciaal opgeleide registratiemedewerkers verzamelen uit het medisch dossier gegevens over o.a. de diagnose en behandeling van alle patiënten met kanker die in een ziekenhuis zijn opgenomen of waarvan de ziekte door middel van weefselonderzoek is vastgesteld. Sinds 1989 zijn deze gegevens beschikbaar op nationaal niveau (Integraal kankercentrum Nederland) en gegevens van de NKR zijn gebruikt voor verschillende rapporten van het KWF (Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding 2011, Signaleringscommissie Kanker van KWF Kankerbestrijding 2014).

Voor dit rapport zijn gegevens gebruikt van patiënten die in de jaren 2007 tot en met 2012 zijn gediagnosticeerd met een van de vijf tumorsoorten. De NKR verzamelt data tot gemiddeld 9 maanden na de diagnose. Voor patiënten die eind 2012 zijn gediagnosticeerd zijn dus ook behandelgegevens uit 2013 meegenomen.

Richtlijnen

Het doel van dit rapport is om een indicatie te geven van de huidige variatie tussen ziekenhuizen in oncologische zorg. Om deze variatie te kunnen duiden is gekeken naar de landelijke richtlijnen zoals gepubliceerd op www.oncoline.nl.

Omdat data van patiënten die in 2013 en 2014 zijn gediagnosticeerd nog niet beschikbaar is, is dit rapport gebaseerd op data uit de periode 2007-2012. In deze periode zijn voor alle vijf de tumorsoorten nieuwe richtlijnen uitgekomen. Voor verschillende profielen zijn de aanbevelingen gedurende deze periode veranderd. In dit rapport wordt de meest recente landelijke behandelrichtlijn (Oncoline) gebruikt, dat is de richtlijn die aanbevelingen doet over de zorg die op dit moment wordt gezien als goede zorg. De meest recente richtlijn is soms van recentere datum dan de onderzochte periode. De reden om de meest recente richtlijn als uitgangspunt te nemen is dat dit rapport geen evaluatie is van de richtlijn of van de gegeven zorg in de periode 2007-2012, maar is bedoeld om inzicht te geven in de variatie in oncologische zorg gegeven door Nederlandse ziekenhuizen. Daarmee kan dit rapport dienen als basis voor verdere gesprekken tussen het Zorginstituut Nederland en zorgprofessionals om gepast gebruik van zorg te bevorderen.

Eerdere versies van de richtlijnen, die in de periode 2007-2012 van toepassing waren, zijn per profiel weergegeven. Bij de interpretatie van de resultaten is rekening gehouden met de verschillende versies van de richtlijnen. Daarom wordt bij elk profiel eventuele wijzigingen in de aanbevelingen besproken.

Wanneer de aanbeveling gedurende de periode 2007-2012 is veranderd, kan de gegeven zorg niet met één richtlijn vergeleken worden, maar wordt deze afgezet tegen de verschillende versies van de richtlijn over de tijd. Ook kan er gekeken worden of er een trend is in de richting van de huidige richtlijn. Daarbij blijft ook in deze gevallen van kracht dat het inzicht geeft in de variatie in behandeling tussen de ziekenhuizen in deze periode.

Samenstellen subgroepen

Per patiëntprofiel is de juiste patiëntenpopulatie geselecteerd. Aan de hand van de meest recente richtlijn is er bekeken of er binnen de vastgestelde profielen subgroepen van patiënten bestonden met verschillende behandeladviezen. Wanneer dit het geval was zijn deze subgroepen apart geanalyseerd.

Niveau van bewijs

Alle recente richtlijnen zijn daar waar mogelijk ‘evidence based’¹ en per tumorsoort en per behandeling worden er aanbevelingen gedaan. Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur.(Oncoline) De mate waarin aanbevelingen door de literatuur onderbouwd worden, verschilt per aanbeveling. Dit is weergegeven door niveaus van de beschikbare evidence aan de conclusies in de richtlijn toe te voegen (zie tabel 1). In dit rapport is het niveau van de beschikbare evidence per richtlijn in een tabel weergegeven.

Tabel 1. Niveau van bewijs van de conclusies (Oncoline)

Niveau	
1	Tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 ²
2	Tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Tenminste één onderzoek van niveau A2, B ³ of C ⁴
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de leden van de werkgroep

Afwijken van de richtlijn

Het valt te verwachten dat bij een sterker niveau van bewijs de richtlijn vaker gevolgd wordt, maar ook dan zijn er vaak goede en beredeneerde redenen om af te wijken van een richtlijn, zoals de behandelvoorkeur van de patiënt, de fitheid van de patiënt en de mate van comorbiditeit van de patiënt. De arts is degene die inschat of de patiënt een bepaald soort behandeling aan kan.

In de analyses is daarom rekening gehouden met patiëntmerken die samenhangen met de behandelkeuze, zoals leeftijd van de patiënt en tumorgrootte, de zogenoemde case mix.

Ontbrekende variabelen

Sommige kenmerken, zoals fitheid en comorbiditeit, worden niet in de NKR geregistreerd. Ondanks dat we niet voor deze variabelen konden corrigeren, is het nog steeds zinnig om naar variatie tussen ziekenhuizen te kijken. Dit omdat verwacht wordt dat de ontbrekende variabele ongeveer gelijk verdeeld zijn over de verschillende ziekenhuizen. Bij bijvoorbeeld radiotherapie na amputatie bij mamma carcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren is angio-invasieve groei van invloed op de keuze van behandeling. Het is onwaarschijnlijk dat in het ene ziekenhuis alleen maar patiënten met angio-invasieve groei komen en in het andere alleen patiënten zonder. Zo geldt dat ook voor andere missende variabelen. Deze ontbrekende variabelen kunnen dus mogelijk wel een deel van de variatie verklaren, maar vaak niet alle variatie.

¹ Gebaseerd op gegevens uit wetenschappelijk onderzoek

² Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie

³ Gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek

⁴ niet-vergelijkend onderzoek

Ziekenhuisselectie

Het behandelpad voor patiënten kan door verschillende ziekenhuizen lopen. Daarom is per patiëntprofiel op inhoudelijke gronden bepaald aan welk ziekenhuis patiënten toe worden gewezen; namelijk het ziekenhuis waar de beslissing voor het al dan niet uitvoeren van een bepaalde behandeling is gemaakt. Patiënten die behandeld werden in buitenlandse ziekenhuizen, ziekenhuizen waar minder dan 10 patiënten per subgroep behandeld werden of patiënten waarvan het ziekenhuis onbekend was, zijn niet meegenomen in de analyse.

Het op inhoudelijke gronden toewijzen van patiënten aan ziekenhuizen is een arbitraire beslissing. Het is mogelijk dat patiënten zijn toegewezen aan ziekenhuizen waar niet altijd daadwerkelijk de keuze voor een bepaalde behandeling is gemaakt. Dit is met name het geval als de keuze is gemaakt om patiënten toe te wijzen aan het diagnostisch ziekenhuis. Als voor de behandeling naar een ander ziekenhuis is verwezen, zal dat ziekenhuis de keuze voor behandeling nogmaals overwegen en mogelijk een andere beslissing maken. Wanneer in de analyses patiënten echter toegewezen zouden worden aan het ziekenhuis van behandeling, worden de patiënten die niet behandeld zijn, maar wel zijn doorgestuurd voor behandeling vanuit een ander ziekenhuis, niet meegenomen in de analyses. Dit leidt mogelijk tot bias. In het diagnostisch ziekenhuis wordt vaak al een keuze gemaakt voor behandeling (en indien nodig doorsturen) of niet, vandaar dat bij de analyses patiënten worden toegekend aan het diagnostisch ziekenhuis. In veel gevallen is het diagnostisch ziekenhuis hetzelfde ziekenhuis als het ziekenhuis waar de behandeling plaats vindt en is er dus geen sprake van bias of toewijzen aan het ‘verkeerde’ ziekenhuis. Voor de variatie tussen ziekenhuizen is het minder van invloed aan welk ziekenhuis patiënten zijn toegewezen. De focus van dit rapport is niet om per ziekenhuis de gegeven zorg te evalueren, maar om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen in Nederland globaal in kaart te brengen.

Case mix: correctie voor patiënt- en tumorkenmerken

Variatie in behandeling tussen ziekenhuizen kan mogelijk voor een deel verklaard worden door variatie in patiënt- en tumorkenmerken, zoals leeftijd, geslacht of lokalisatie van de tumor. Voor patiënt- en tumorkenmerken (case mix) is in de analyses gecorrigeerd. Variatie die samenhangt met case mix is immers acceptabel en wijst op gepast gebruik van zorg.

Multilevel analyses: variatie in behandeling tussen ziekenhuizen

Met behulp van multivariabele multilevel analyse is per ziekenhuis het percentage patiënten dat een bepaalde behandeling kreeg berekend. Op deze manier is gecorrigeerd voor ziekenhuisgrootte en voor case mix. In de analyses zijn twee niveaus onderscheiden, het ziekenhuis en de individuele patiënt. Voor verschillen in case mix is gecorrigeerd door op het niveau van de patiënt alle patiënt- en tumorkenmerken die samenhangen met de behandelkeuze (bepaald op basis van medische relevantie en statistische significantie) toe te voegen in de multivariabele multilevel analyses.

Variatie in behandeling tussen ziekenhuistypes

Ook het ziekenhuistype kan zorgen voor variatie in behandeling. Complexe patiënten zullen immers vaker doorgestuurd worden naar meer gespecialiseerde ziekenhuizen. Naast variatie tussen ziekenhuizen is daarom ook gekeken naar variatie tussen ziekenhuistypes. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen ‘academische’ (n=9, NKI/AVL is hierbij opgenomen), ‘topklinische’ (n=28) en ‘algemene’ ziekenhuizen (n=55). (Integraal kankercentrum Nederland 2014) Voor de geselecteerde zorgactiviteiten is ook het verloop in het aantal behandelde patiënten in Nederland over de periode 2007-2012 bekeken.

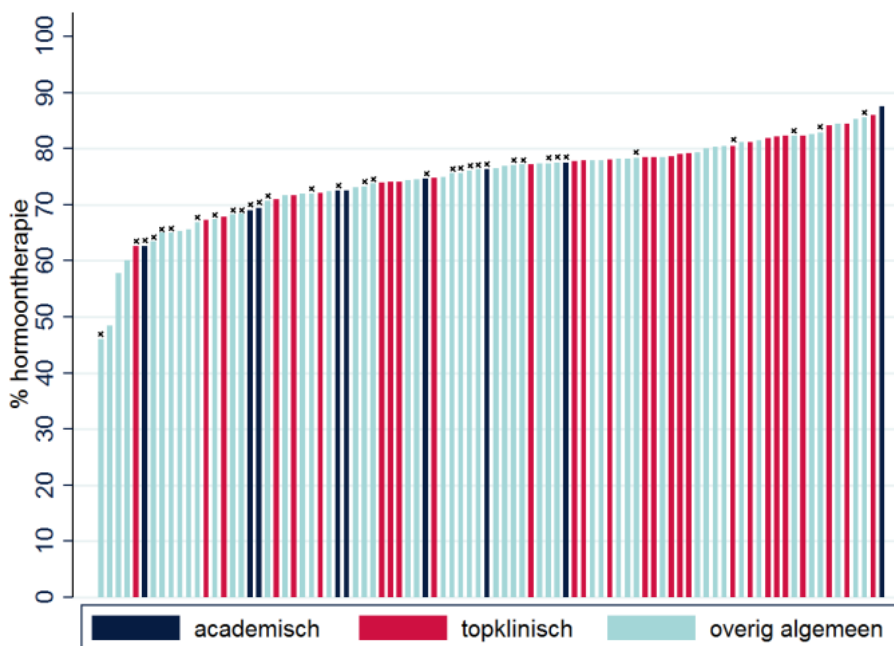
3 Leeswijzer

In dit rapport worden verschillende soorten grafieken gebruikt om de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen voor de verschillende profielen inzichtelijk te maken.

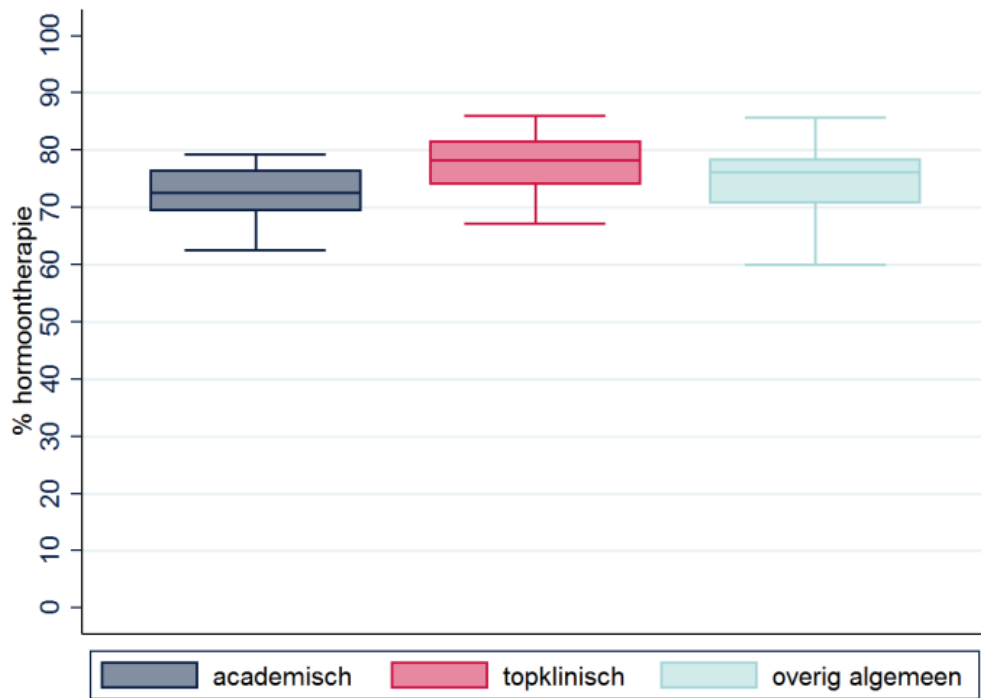
Het eerste type grafiek geeft de variatie in behandeling tussen ziekenhuizen weer. Hieronder ziet u een voorbeeld. Op de verticale as ziet u over welke therapie het gaat (in dit voorbeeld hormoontherapie).

Elke staaf stelt een ziekenhuis voor. De kleur van de staaf geeft aan wat voor type ziekenhuis het is. Een zwarte staaf staat voor een academisch ziekenhuis/gespecialiseerd centrum, een rode voor een topklinisch ziekenhuis (STZ) en een blauwe voor een algemeen ziekenhuis. Academische ziekenhuizen/gespecialiseerde centra worden vanaf nu academisch genoemd. De hoogte van de staaf geeft het percentage patiënten binnen het ziekenhuis weer dat de therapie heeft gekregen. Dit percentage is gecorrigeerd voor het aantal patiënten met het betreffende patiëntprofiel binnen het ziekenhuis en voor verschillende patiëntkenmerken (in het rapport wordt in de tekst onder de grafiek aangegeven waarvoor gecorrigeerd is).

In dit voorbeeld ziet u dat het percentage patiënten binnen dit patiëntprofiel dat hormoontherapie heeft gekregen varieert tussen ziekenhuizen van 45% tot bijna 90%. Het ziekenhuis met het laagste percentage is in dit voorbeeld een algemeen ziekenhuis. Om een indruk te krijgen hoeveel patiënten in een staafje (in een ziekenhuis) zitten, worden de ziekenhuizen met minder dan 50 patiënten gemarkeerd met een x. Ook wordt in het rapport onder de grafiek het gemiddeld aantal patiënten per ziekenhuis en de standaarddeviatie (SD) weergegeven.



Een tweede type grafiek laat de variatie in behandeling zien voor de verschillende soorten ziekenhuizen (academisch, topklinisch, algemeen). Elk blok stelt een type ziekenhuis voor. De bovenste en onderste horizontale streep geven het ziekenhuis met het hoogste en laagste percentage weer, de middelste horizontale streep het gemiddelde percentage en het vierkant de 25% boven en onder het gemiddelde. In dit voorbeeld ziet u dat er weinig verschillen zijn tussen de drie typen ziekenhuizen.



4 Mammacarcinoom

Achtergrondinformatie

Wat is mammacarcinoom en hoe vaak komt het voor

Mammacarcinoom ontstaat meestal in de melkklieren van één van beide borsten. Het aantal nieuwe gevallen van mammacarcinoom neemt toe. (Integraal kankercentrum Nederland) In 2002 lag het rond de 11.500, in 2012 werd bij meer dan 14.000 mensen in Nederland mammacarcinoom geconstateerd. Daarmee is deze vorm van kanker de meest voorkomende vorm bij Nederlandse vrouwen. De overleving in deze periode ook toegenomen. (Integraal kankercentrum Nederland)

Stadiëring

Op basis van de grootte van de tumor en de aan/afwezigheid van uitzaaiingen kan mammacarcinoom in tumorstadia worden ingedeeld. (UICC 2009) De stadia van mammacarcinoom bestaan uit stadium I (een tumor die kleiner is dan twee centimeter zonder uitzaaiingen), stadium II (een tumor tussen de twee en vijf centimeter met eventueel enkel uitzaaiingen naar de lymfeklieren in de oksel), stadium III (een tumor groter dan 5 centimeter met eventueel enkel uitzaaiingen naar de lymfeklieren in de oksel) en stadium IV (een tumor met uitzaaiingen naar andere plaatsen in het lichaam).

Behandeling mammacarcinoom

De meeste patiënten met mammacarcinoom worden geopereerd. Dit kan een amputatie of borstsparende operatie zijn. Daarnaast kan bestraald worden, dit gebeurt bijna altijd na een borstsparende operatie. Ook kan chemotherapie gegeven worden, om het risico op uitzaaiingen te verkleinen. Bij positieve hormoonreceptoren⁵ kan ook hormoontherapie gegeven worden. Ook kan met doelgerichte therapie de aanmaak van Her-2⁶ in de kankercellen geremd worden, waardoor de kankercellen afsterven. Vaak wordt een combinatie van meerdere behandelingen gegeven. (Siesling et al. 2014)

Patiëntprofielen

Voor mammacarcinoom zijn de volgende groepen en behandelingen onderzocht:

- Hormoon/chemotherapie bij oudere patiënten met mammacarcinoom stadium II/III⁷
- Hormoon-, chemo-, en immunotherapie bij postmenopauzale patiënten met mammacarcinoom zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, zonder HER2-overexpressie en >50% cellen met een positieve

⁵ Een eiwit op borstkankercellen dat de gevoeligheid voor hormoontherapie bepaalt. Het gaat hier om receptoren voor oestrogeen (ER) en progesteron (PR).

⁶ Human epidermal growth factor receptor 2, eiwit (antigeen) dat zich bevindt op de celwand van bepaalde borstkankercellen en deze cellen het signaal geeft om te delen.

⁷ Dit zijn alle tumoren groter dan 2 cm zonder uitzaaiingen op afstand.

hormoonreceptor ⁸

- Radiotherapie na amputatie bij mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren
- Preoperatieve chemotherapie bij mammacarcinoom cT2 ⁹ en lymfeklierstatus cN0-2 ¹⁰

Hormoon en chemotherapie bij oudere patiënten met mammacarcinoom stadium II/III

Door verbeterde effectiviteit leidt chemotherapie ook bij oudere patiënten (≥ 70 jaar) tot een verbeterde overleving. (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2005) Bij oudere patiënten met positieve hormoonreceptoren of een laag stadium is de overlevingswinst van behandeling met chemotherapie echter klein, met name als chronische ziektes of de algehele fitheid van de patiënt de keuze voor het type chemotherapie beperken. De specialist beoordeelt of de patiënt fit is, hier zit een bepaalde mate van subjectiviteit in die tot gevolg kan hebben dat er variatie tussen ziekenhuizen kan bestaan in het geven van chemotherapie bij oudere patiënten.

Richtlijn

De richtlijn uit 2005 en 2008 raadde aan om patiënten >70 jaar met positieve hormoonreceptoren (ER+ en/of PR+) binnen dit patiëntprofiel te behandelen met hormoontherapie. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008) Bij patiënten >70 jaar met negatieve hormoonreceptoren (ER- en PR-) kon geen behandeladvies m.b.t. chemotherapie gegeven worden. De meest recente richtlijn uit 2012 gaf hetzelfde advies voor aan patiënten met positieve hormoonreceptoren, maar gaf aan dat patiënten met negatieve hormoonreceptoren (ER- en PR-) die fit waren chemotherapie zonder hormoontherapie overwogen kon worden. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

De richtlijn van 2008 (idem aan 2012) is als uitgangspunt genomen om de resultaten in eerste instantie te duiden, aangezien deze richtlijn de meeste jaren van de onderzochte periode leidend was.

⁸ Stadium I: tumor kleiner dan 2 cm. Bij graad II lijken de tumorcellen niet op gezonde cellen, groeien ze meestal sneller en hebben ze de neiging aan elkaar te plakken. HER2-overexpressie is verhoogde aanwezigheid van HER2, een eiwit dat cellen aanzet tot delen. Positieve hormoonreceptoren betekent dat cellen gevoelig zijn voor oestrogeen en/of progesteron.

⁹ Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot.

¹⁰ Bij stadium cN0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2005, 2008 en 2012 zijn de volgende drie subgroepen gemaakt:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
ER+ en/of PgR+ met operatie	Hormoontherapie aangeraden	2005	Niveau 1
		2008	Niveau 1
		2012	Niveau 1
ER+ en/of PgR+ zonder operatie	Hormoontherapie aangeraden	2005	Niveau 1
		2008	Niveau 1
		2012	Niveau 1
ER- en PgR-	Chemotherapie overwogen (afhankelijk van fitheid patiënt)	2012	Geen niveau

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Selectie ziekenhuizen

Voor dit patiëntprofiel is er in de analyses voor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Overwegend na de operatie wordt de uiteindelijke beslissing gemaakt of er adjuvante hormoontherapie of chemotherapie wordt gegeven. Wanneer er geen operatie was uitgevoerd, is er gekeken naar het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld.

Resultaten

Patiëntselectie

- 12.732 patiënten in het NKR bestand met stadium II/III borstkanker en leeftijd ≥ 70 jaar in de periode 2007-2012
- 231 patiënten met onbekende receptorstatus niet meegenomen
- 6 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis onbekend of in buitenland was
- 401 patiënten niet meegenomen omdat het ziekenhuis minder dan 10 patiënten uit hun subgroep had
- Analyses uitgevoerd op 12.094 patiënten uit 92 ziekenhuizen

In totaal waren in de NKR 12.732 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met stadium II/III mammacarcinoom in de periode 2007-2012 en die 70 jaar of ouder waren. Van deze patiënten konden er 231 patiënten niet meegenomen worden in de analyses omdat bij hen de receptorstatus onbekend was en 6 patiënten konden niet worden meegenomen omdat het ziekenhuis van operatie en/of van diagnose onbekend was of dit

een buitenlands ziekenhuis was. Daarnaast kwamen er 401 patiënten uit ziekenhuizen die minder dan 10 patiënten per subgroep hadden behandeld. De analyses zijn uitgevoerd op 12.094 patiënten uit 92 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch (STZ) en 55 algemeen. Hiervan werden er 608 patiënten (5%) gediagnosticeerd in een academisch ziekenhuis, 5.320 (44%) in een topklinisch ziekenhuis en 6.166 (51%) in een algemeen ziekenhuis.

Patiëntkenmerken

In tabel 1 zijn de demografische gegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. In alle drie de subgroepen stijgt het aantal patiënten in de periode 2007-2012 en hebben de meeste patiënten stadium IIA. Het overgrote merendeel van de patiënten heeft ER+ en/of PR+.

Tabel 1. Achtergrondgegevens van geïncludeerde patiënten met mammacarcinoom stadium II/III van 70 jaar en ouder in de periode 2007-2012 (n=12.094, 92 ziekenhuizen)

		ER/PR+				ER/PR -	
		Operatie	%	Geen operatie	%	Operatie	%
Jaar	<i>2007</i>	1.281	16,6%	373	13,1%	242	15,6%
	<i>2008</i>	1.317	17,1%	426	15,0%	250	16,1%
	<i>2009</i>	1.206	15,7%	415	14,6%	267	17,2%
	<i>2010</i>	1.278	16,6%	500	17,6%	263	16,9%
	<i>2011</i>	1.240	16,1%	544	19,1%	264	17,0%
	<i>2012</i>	1.375	17,9%	584	20,5%	269	17,3%
Leeftijd	<i>70-79</i>	4.522	58,8%	333	11,7%	858	55,2%
	<i>80-89</i>	2.963	38,5%	1.786	62,8%	640	41,2%
	<i>≥90</i>	212	2,8%	723	25,4%	57	3,7%
SES*	<i>Hoog</i>	2.004	26,0%	728	25,6%	401	25,7%
	<i>Midden</i>	3.133	40,7%	1.104	38,9%	644	41,4%
	<i>Laag</i>	2.560	33,3%	1.010	35,5%	510	32,8%
Stadium	<i>IIA</i>	4.122	53,6%	1.587	55,8%	751	48,3%
	<i>IIB</i>	1.900	24,7%	547	19,2%	313	20,1%
	<i>IIIA</i>	933	12,1%	99	3,5%	214	13,8%
	<i>IIIB</i>	224	2,9%	569	20,0%	96	6,2%
	<i>IIIC</i>	518	6,7%	40	1,4%	181	11,6%
ER*	<i>Positief</i>	7.648	99,4%	2.819	99,2%	0	0,0%
	<i>Negatief</i>	46	0,6%	21	0,7%	1.555	100%
	<i>Onbekend</i>	3	0,0%	2	0,1%	0	0,0%
PR*	<i>Positief</i>	5.722	74,4%	2.061	72,6%	0	0,0%
	<i>Negatief</i>	1.764	22,9%	655	23,1%	1.555	100%
	<i>Onbekend</i>	208	2,7%	122	4,3%	0	0,0%

*SES=sociaal economische status, ER=oestrogeen receptor, PR=progesteron receptor

Ontvangen behandeling

De meeste patiënten werden gediagnosticeerd in een topklinisch of een algemeen ziekenhuis (tabel 2). Van degene met ER+ en/of PR+ met operatie werd bij de meesten de borst geamputeerd (73%). Patiënten met ER+ en/of PR+, zowel degene met als zonder operatie, werden meestal behandeld met hormoontherapie (89%). 340 patiënten (3%) kregen chemotherapie. Bij 99% van de patiënten met een operatie was het ziekenhuis van de operatie ook het ziekenhuis waar de hormoontherapie gegeven werd, voor chemotherapie was dit 98%. Voor patiënten zonder operatie was in 97% van de gevallen het ziekenhuis waar de hormoontherapie gegeven werd gelijk aan het ziekenhuis van diagnose. Voor chemotherapie was dit in 95% van de gevallen hetzelfde ziekenhuis. Van de patiënten met ER/ PR- waar chemotherapie mogelijk overwogen kon worden, kregen 254 patiënten (16%) daadwerkelijk chemotherapie en 74 (5%) hormoontherapie.

Tabel 2. Ontvangen behandeling door patiënten met mammacarcinoom stadium II/III van 70 jaar of ouder in de periode 2007-2012 (n=12.094, 92 ziekenhuizen)

		ER/PR+				ER/PR -	
		Operatie		Geen operatie		Operatie	
			%		%		%
Diagnostisch ziekenhuis	<i>Academisch</i>	422	5,5%	136	4,8%	50	3,2%
	<i>STZ</i>	3.266	42,4%	1.384	48,7%	670	43,1%
	<i>Algemeen</i>	4.009	52,1%	1.322	46,5%	835	53,7%
Resectie	<i>Amputatie</i>	5.599	72,7%	0	0,0%	1.207	77,6%
	<i>Borstsparend</i>	2.098	27,3%	0	0,0%	348	22,4%
	<i>Geen resectie</i>	0	0,0%	2.842	100%	0	0,0%
Ziekenhuis resectie	<i>Academisch</i>	436	5,7%	0	0,0%	59	3,8%
	<i>STZ</i>	3.273	42,5%	0	0,0%	674	43,3%
	<i>Algemeen</i>	3.988	51,8%	0	0,0%	822	52,9%
Hormoontherapie	<i>Ja</i>	6.699	87,0%	2.675	94,1%	74	4,8%
	<i>Nee</i>	998	13,0%	167	5,9%	1.481	95,2%
Ziekenhuis hormoontherapie	<i>Academisch</i>	394	5,9%	126	4,7%	0	0,0%
	<i>STZ</i>	2.883	43,0%	1.301	48,6%	34	46,0%
	<i>Algemeen</i>	3.412	50,9%	1.226	45,8%	37	50,0%
	<i>Overig</i>	1	0,0%	17	0,6%	2	2,7%
	<i>Buitenland</i>	1	0,0%	0	0%	0	0,0%
	<i>Onbekend</i>	8	0,1%	5	0,2%	1	1,4%
Chemotherapie	<i>Ja</i>	320	4,2%	20	0,7%	254	16,3%
	<i>Nee</i>	7.377	95,8%	2.822	99,3%	1.301	83,7%
Ziekenhuis chemotherapie	<i>Academisch</i>	27	8,4%	1	5,0%	17	6,7%
	<i>STZ</i>	115	35,9%	6	30,0%	90	35,4%
	<i>Algemeen</i>	178	55,6%	12	60,0%	146	57,5%
	<i>Buitenland</i>	0	0,0%	1	5,0%	1	0,4%

Tabel 3. Invloed van patiëntkenmerken op het wel of niet krijgen van hormoontherapie bij patiënten met mammacarcinoom stadium II/III van 70 jaar of ouder en ER+ en/of PR+ in de periode 2007-2012 (n=10.529, 91 ziekenhuizen)

		Operatie			Geen operatie		
		Hormoon therapie	Geen hormoon therapie	P	Hormoon therapie	Geen hormoon therapie	P
Jaar	2007	1.041 (81,3%)	240 (18,7%)	<0,001	350 (93,8%)	23 (6,2%)	0,36
	2008	1.151 (87,4%)	166 (12,6%)		399 (93,7%)	27 (6,3%)	
	2009	1.067 (88,5%)	139 (11,5%)		386 (93,0%)	29 (7,0%)	
	2010	1.137 (89,0%)	141 (11,0%)		465 (93,0%)	35 (7,0%)	
	2011	1.098 (88,6%)	142 (11,5%)		516 (94,9%)	28 (5,2%)	
	2012	1.205 (87,6%)	170 (12,4%)		559 (95,7%)	25 (4,3%)	
Leeftijd	70-79	4.069 (90,0%)	453 (10,0%)	<0,001	297 (89,2%)	36 (10,8%)	<0,001
	80-89	2.489 (84,0%)	474 (16,0%)		1.701 (95,2%)	85 (4,8%)	
	>90	141 (66,5%)	71 (33,5%)		677 (93,6%)	46 (6,4%)	
SES*	Hoog	1.741 (86,9%)	263 (13,1%)	0,46	684 (94,0%)	44 (6,0%)	0,90
	Midden	2.713 (86,6%)	420 (13,4%)		1.042 (94,4%)	62 (5,6%)	
	Laag	2.245 (87,7%)	315 (12,3%)		949 (93,7%)	61 (6,0%)	
Stadium	IIA	3.454 (83,8%)	668 (16,2%)	<0,001	1.493 (94,1%)	94 (5,9%)	0,85
	IIB	1.708 (89,9%)	192 (10,1%)		511 (93,4%)	36 (6,6%)	
	IIIA	865 (92,7%)	68 (7,3%)		95 (96,0%)	4 (4,0%)	
	IIIB	191 (85,3%)	33 (14,7%)		538 (94,6%)	31 (5,5%)	
	IIIC	481 (92,9%)	37 (7,1%)		38 (95,0%)	2 (5,0%)	

*SES=sociaal economische status

Verloop over de jaren van hormoontherapie

Binnen de groep met positieve hormoonreceptoren die een operatie ondergingen kregen in totaal 6.699 (87%) patiënten hormoontherapie. Dit aantal liep op van 1.041 patiënten (81%) in 2007 tot 1.205 patiënten (88%) in 2012. Van de patiënten zonder operatie kregen bijna alle patiënten hormoontherapie (2.675 patiënten, 94%). Ook hier steeg het aantal patiënten dat hormoontherapie kreeg over de jaren, van 350 patiënten in 2007 tot 559 patiënten in 2012. Omdat het aantal patiënten in de hele groep steeg, bleef het percentage stabiel. Bij de groep met negatieve hormoonreceptoren kregen 74 patiënten (5%) hormoontherapie (tabel 3). Omdat het aantal patiënten in de groep ER/PR- dat hormoontherapie kreeg erg klein was (74) is deze subgroep niet weergegeven.

Invloed van patiëntkenmerken op hormoontherapie

In de groep patiënten die geopereerd werd kregen oudere patiënten minder vaak hormoontherapie. In de groep die niet geopereerd werd kregen oudere patiënten juist iets vaker hormoontherapie. In de subgroep die geopereerd werd kregen patiënten met stadium IIA en IIIB iets minder vaak hormoontherapie (tabel 3).

Variatie tussen ziekenhuizen in hormoontherapie

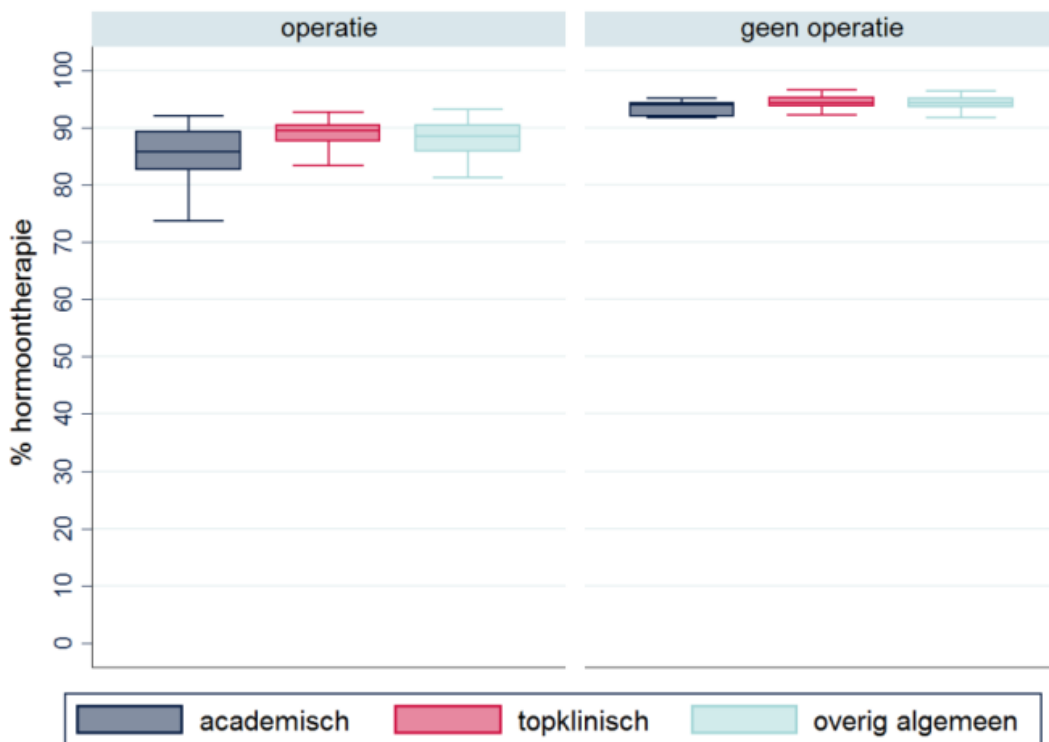
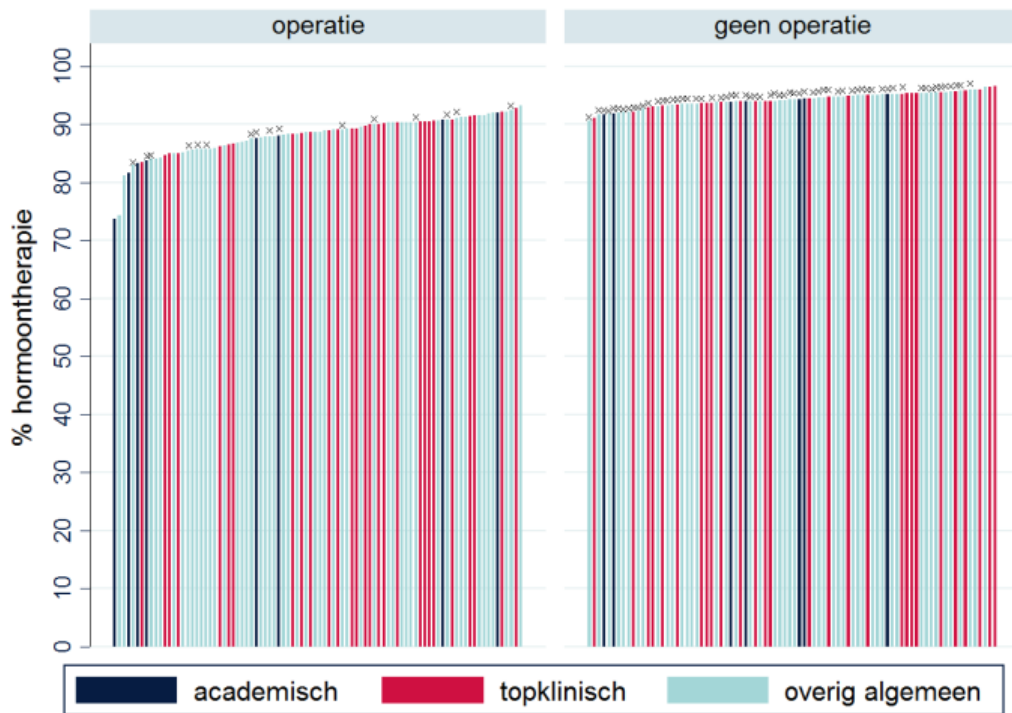
Omdat het aantal patiënten in de subgroep ER/PR- erg klein was (n=274) zijn analyses op ziekenhuisniveau alleen gedaan voor patiënten met positieve hormoonreceptoren (ER+ en/of PR+).

Het percentage patiënten dat behandeld werd met hormoontherapie varieert tussen de ziekenhuizen, van 74% tot 93% (mediaan 89%) voor patiënten met een of meer positieve receptoren en een operatie, en van 91% tot 97% (mediaan 95%) voor patiënten zonder operatie na correctie voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en stadium (figuur 1a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen in hormoontherapie

Patiënten met een operatie worden in academische ziekenhuizen minder vaak met hormoontherapie behandeld dan in algemene ziekenhuizen (p=0,03). Bij patiënten zonder operatie maakt het niet uit in welk type ziekenhuis patiënten worden behandeld (figuur 1b).

Figuur 1a en 1b. Percentage patiënten met mammacarcinoom stadium II/III van 70 jaar of ouder en ER+ en/of PR+ dat behandeld is met hormoontherapie in de periode 2007-2012 per ziekenhuis en type ziekenhuis, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium (n=10.529, 92 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 103 (SD: 40) patiënten met mammacarcinoom stadium II/III van 70 jaar of ouder en ER+ en/of PR+ met operatie en gemiddeld 45 (SD: 23) patiënten zonder operatie in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten
(zie volgende pagina)



Tabel 4. Invloed van patiëntkenmerken op het wel of niet krijgen van chemotherapie bij patiënten met mammacarcinoom stadium II/III van 70 jaar of ouder met ER/PR+ en operatie of ER/PR- in de periode 2007-2012 (n=9.252, in 91 ziekenhuizen)

		ER/PR+			ER/PR-		
		Chemo- therapie	Geen chemotherapie	P	Chemo- therapie	Geen chemotherapie	P
Jaar	2007	25 (2,0%)	1.256 (98,1%)	<0,001	25 (10,3%)	217 (89,7%)	0,05
	2008	40 (3,0%)	1.277 (97,0%)		35 (14,0%)	215 (86,0%)	
	2009	54 (4,5%)	1.152 (95,5%)		45 (16,9%)	222 (83,2%)	
	2010	55 (4,3%)	1.223 (95,7%)		50 (19,0%)	213 (81,0%)	
	2011	65 (5,2%)	1.175 (94,8%)		47 (17,8%)	217 (82,2%)	
	2012	81 (5,9%)	1.294 (94,1%)		52 (19,3%)	217 (80,7%)	
Leeftijd	70-79	308 (6,8%)	4.214 (93,2%)	<0,001	231 (26,9%)	627 (73,1%)	<0,001
	80-89	12 (0,4%)	2.951 (99,6%)		23 (3,6%)	617 (96,4%)	
	>90	0 (0%)	212 (100%)		0 (0,0%)	57 (100%)	
SES*	Hoog	70 (3,5%)	1.934 (96,5%)	0,20	73 (18,2%)	328 (81,8%)	0,45
	Midden	134 (4,3%)	2.999 (95,7%)		98 (15,2%)	546 (84,8%)	
	Laag	116 (4,5%)	2.444 (95,5%)		83 (16,3%)	427 (83,7%)	
Stadium	<i>IIA</i>	53 (1,3%)	4.069 (98,7%)	<0,001	76 (10,1%)	675 (89,9%)	<0,001
	<i>IIB</i>	69 (3,6%)	1.831 (96,4%)		45 (14,4%)	268 (85,6%)	
	<i>IIIA</i>	66 (7,1%)	867 (92,9%)		38 (17,8%)	176 (82,2%)	
	<i>IIIB</i>	47 (21,0%)	177 (79,0%)		35 (38,5%)	61 (63,5%)	
	<i>IIIC</i>	85 (16,4%)	433 (83,6%)		60 (33,2%)	121 (66,9%)	

*SES = sociaal economische status

Verloop over de jaren in chemotherapie

Na operatie kregen in totaal 320 patiënten (4%) met positieve hormoonreceptoren chemotherapie. Dit aantal steeg van 25 (2%) in 2007 tot 81 patiënten (7%) in 2012. Bij patiënten met negatieve receptoren kregen in totaal 254 patiënten (16%) chemotherapie na operatie. Dit aantal steeg van 25 patiënten (10%) in 2007 tot 52 patiënten (19%) in 2012 (tabel 4).

Invloed van patiëntkenmerken op chemotherapie

In beide subgroepen kregen oudere patiënten minder vaak adjuvante chemotherapie en werd bij stadium IIIB en IIIC vaker adjuvante chemotherapie gegeven (tabel 4).

Variatie tussen ziekenhuizen in chemotherapie

Het toepassen van chemotherapie verschilt tussen de ziekenhuizen, de variatie loopt bij patiënten met negatieve receptoren die een operatie ondergingen van 4% tot 30% (mediaan 7%) en bij patiënten met een of meer positieve receptoren die een operatie ondergingen van minder dan 1% tot 5% (mediaan 0,9%). Omdat het aantal patiënten dat chemotherapie krijgt klein is (254) zijn verdere multilevel analyses niet mogelijk.

Conclusie en beschouwing

In de periode 2007-2012 kreeg 89% van de patiënten waarbij hormoontherapie was aangeraden ook daadwerkelijk deze vorm van therapie. Er is relatief weinig variatie tussen ziekenhuizen, het percentage patiënten dat hormonale therapie krijgt als dit is aangeraden verschilt van 74% tot 93% tussen ziekenhuizen als patiënten eerst geopereerd zijn en van 91% tot 97% als patiënten vooraf geen operatie hebben gehad. De richtlijn zoals geldend vanaf 2008 en herhaald in 2012 wordt in grote mate toegepast. Dit geldt zeker voor patiënten zonder operatie, waarvan 94% hormoontherapie kreeg.

Bij patiënten met negatieve hormoonreceptoren werd 16% van de patiënten behandeld met chemotherapie. De richtlijnen uit 2005 en 2008 gaven geen advies over chemotherapie bij deze patiënten, de richtlijn uit 2012 gaf aan dat chemotherapie te overwegen was. De variatie tussen ziekenhuizen loopt van 4 tot 30%, de richtlijn laat hier ook ruimte voor. Chemotherapie wordt alleen bij fitte patiënten aangeraden en pas sinds 2012. De specialist beoordeelt of de patiënt fit is. Hier zit een bepaalde mate van subjectiviteit in die tot gevolg kan hebben dat er variatie tussen ziekenhuizen kan bestaan in het geven van chemotherapie bij oudere patiënten.

Hormoon-, chemo-, en immunotherapie bij postmenopauzale patiënten met mammacarcinoom zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, zonder HER2-overexpressie en >50% cellen met een positieve hormoonreceptor

Belangrijke voorspellers van uitzaaiingen op afstand zijn positieve lymfeklieren, een grote tumor en hoge graad, lage leeftijd en aanwezigheid van HER2-overexpressie¹¹. Bij kleinere tumoren (1,1-2 cm) met graad II zonder positieve lymfeklieren en positieve hormoonreceptoren (ER+ en/of PR+) wordt doorgaans zowel hormoontherapie als chemotherapie aangeraden, maar als het gaat om postmenopauzale patiënten zonder HER2-overexpressie (relatief gunstig) kan ook gekozen worden voor behandeling met alleen hormoontherapie. (Siesling et al. 2014)

Richtlijn

De richtlijn uit 2005 gaf geen advies ten aanzien van dit specifieke patiëntprofiel. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2005) Dit patiëntprofiel werd voor het eerst genoemd in de richtlijn uit 2008. Deze richtlijn raadt aan om patiënten in dit patiëntprofiel hormoontherapie te geven, waarbij toevoeging van chemotherapie te overwegen valt. Over immunotherapie wordt in de richtlijn niets gezegd. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008) De meest recente richtlijn uit 2012 adviseert hetzelfde als de richtlijn uit 2008. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

¹¹ Een verhoogde aanwezigheid van Human epidermal growth factor receptor 2, eiwit (antigeen) dat zich bevindt op de celwand van bepaalde borstkankercellen en deze cellen het signaal geeft om te delen.

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2008 (idem aan 2012) zijn er binnen dit patiëntprofiel geen subgroepen te maken.

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Postmenopauzale patiënten zonder positieve lymfeklieren, met een tumor van 1,1 tot 2 cm, graad II, een negatieve Her2 en >50% cellen met een positieve hormoonreceptor	Hormoontherapie aangeraden, toevoeging van chemotherapie valt te overwegen	2008 2012	Niveau 1 Niveau 1

Selectie ziekenhuizen

Voor dit patiëntprofiel is er in de analyses voor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. Na de operatie wordt namelijk in de meeste gevallen de uiteindelijke beslissing gemaakt of er aanvullend hormoontherapie of chemotherapie wordt gegeven. Wanneer er geen operatie was uitgevoerd, is er gekeken naar het ziekenhuis waar de diagnose is gesteld.

Resultaten

Patiëntselectie

- 5.895 patiënten in bestanden NKR die aan profiel voldoen in de periode 2007-2012
- 2 patiënten niet meegenomen omdat ze in een buitenlands ziekenhuis werden behandeld
- 9 patiënten uit 2 ziekenhuizen niet meegenomen omdat minder dan 10 patiënten binnen dit patiëntprofiel werden behandeld
- Analyses uitgevoerd op 5.884 patiënten uit 90 ziekenhuizen

In de NKR waren 5.895 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met mammacarcinoom in de periode 2007-2012 en voldeden aan het patiëntprofiel. Twee patiënten konden niet opgenomen worden in de analyses omdat zij in het buitenland geopereerd werden. Negen patiënten zijn buiten de analyses gelaten omdat in de twee ziekenhuizen waar zij geopereerd waren minder dan 10 patiënten per subgroep werden behandeld. In totaal zijn de analyses uitgevoerd op 5.884 patiënten. Deze patiënten zijn behandeld in 90 ziekenhuizen, waarvan 9 academisch, 28 topklinisch en 53 algemene ziekenhuizen. 413 patiënten (7%) werden toegewezen aan een academisch ziekenhuis, 2.494 (42%) aan een topklinisch ziekenhuis en 2.974 (51%) aan een algemeen ziekenhuis.

Patiëntkenmerken

In tabel 5 zijn de achtergrondgegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. Het aantal patiënten stijgt gedurende de jaren. Het merendeel van de patiënten is tussen de 50 en de 70 jaar heeft mammacarcinoom stadium IA.

Tabel 5. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met mammacarcinoom volgens patiëntprofiel in de periode 2007-2012 (n=5.884, 90 ziekenhuizen)

		N	%
Jaar	<i>2007</i>	897	15,2%
	<i>2008</i>	908	15,4%
	<i>2009</i>	958	16,3%
	<i>2010</i>	965	16,4%
	<i>2011</i>	1.056	18,0%
	<i>2012</i>	1.100	18,7%
	Leeftijd	<i>>50-59</i>	1.705
<i>60-69</i>		2.305	39,2%
<i>70-79</i>		1.411	24,0%
<i>≥80</i>		462	7,9%
SES*	<i>Hoog</i>	1.809	30,7%
	<i>Midden</i>	2.371	40,3%
	<i>Laag</i>	1.704	29,0%
Stadium	<i>IA</i>	5.323	90,5%
	<i>IB</i>	561	9,5%

*SES=sociaal economische status

Ontvangen behandeling

Bij het merendeel van de patiënten is de diagnose gesteld in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (tabel 6). Bijna alle patiënten (99%) werden geopereerd en bij het merendeel (68%) was de operatie borstsparend. In bijna alle gevallen (96%) werd de operatie uitgevoerd in het ziekenhuis waar de diagnose gesteld was. Een groot deel van de patiënten werd behandeld met hormoontherapie (71%). Chemotherapie werd aan een klein deel van de patiënten (16%) gegeven. Wanneer deze vorm van therapie werd gegeven, werd deze bijna altijd adjuvant gegeven. Immunotherapie werd maar aan 6 patiënten binnen dit profiel gegeven.

Tabel 6. Ontvangen behandeling door patiënten met mammacarcinoom volgens patiëntprofiel in de periode 2007-2012 (n=5.884, 90 ziekenhuizen)

		N	%
Diagnostisch ziekenhuis	<i>Academisch</i>	392	6,7%
	<i>STZ</i>	2.493	42,4%
	<i>Algemeen</i>	2.999	51,0%
Ziekenhuis resectie	<i>Academisch</i>	413	7,0%
	<i>STZ</i>	2.494	42,4%
	<i>Algemeen</i>	2.974	50,6%
Chemotherapie	<i>Ja</i>	912	15,5%
	<i>Nee</i>	4.972	84,5%
Hormoontherapie	<i>Ja</i>	4.155	70,6%
	<i>Nee</i>	1.729	29,4%
Immunotherapie	<i>Ja</i>	6	0,1%
	<i>Nee</i>	5.878	99,9%

Tabel 7. Invloed van patiëntkenmerken op behandeling bij mammacarcinoom volgens patiëntprofiel in de periode 2007-2012 (n=5.884, 90 ziekenhuizen)

		Alleen hormoon therapie	Hormoon- en chemotherapie	Alleen chemotherapie	Geen van beiden	P
Jaar	<i>2007</i>	135 (15,1%)	18 (2,0%)	0 (0,0%)	744 (82,9%)	<0,001
	<i>2008</i>	361 (39,8%)	105 (11,6%)	7 (0,8%)	435 (47,9%)	
	<i>2009</i>	622 (64,9%)	191 (19,9%)	21 (2,2%)	124 (12,9%)	
	<i>2010</i>	646 (67,1%)	195 (20,2%)	8 (0,8%)	115 (11,9%)	
	<i>2011</i>	730 (69,1%)	186 (17,6%)	9 (0,9%)	131 (12,4%)	
	<i>2012</i>	799 (72,6%)	166 (15,1%)	6 (0,6%)	129 (11,7%)	
Leeftijd	<i>>50-59</i>	688 (40,4%)	576 (33,8%)	36 (2,1%)	404 (23,8%)	<0,001
	<i>60-69</i>	1.416 (61,4%)	281 (12,2%)	15 (0,7%)	592 (25,7%)	
	<i>70-79</i>	937(66,4%)	4 (0,3%)	0 (0,0%)	469 (33,3%)	
	<i>≥80</i>	253 (54,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	210 (45,4%)	
SES*	<i>Hoog</i>	1.025 (56,7%)	267 (14,8%)	17 (0,9%)	500 (27,6%)	0,45
	<i>Midden</i>	1.295 (54,7%)	340 (14,3%)	21 (0,9%)	715 (30,2%)	
	<i>Laag</i>	974 (57,2%)	254 (14,9%)	13 (0,8%)	463 (27,2%)	
Stadium	<i>IA</i>	2.998 (56,3%)	675 (12,7%)	37 (0,7%)	1.613 (30,3%)	<0,001
	<i>IB</i>	296 (52,8%)	186(33,2%)	14 (2,5%)	65 (11,6%)	

*SES=sociaal economische status

Verloop over de jaren hormoon- en chemotherapie

Van alle patiënten binnen dit profiel kregen 4.155 patiënten (71%) hormoontherapie. Bij 861 patiënten (21%) werd dit gecombineerd met chemotherapie, 51 patiënten (5%) kregen chemotherapie zonder hormoontherapie en 6 patiënten kregen immunotherapie. In 2007 kregen nog maar 18 patiënten hormoontherapie en chemotherapie (2%), terwijl dit in 2012 gegroeid was tot 166 (15%). Het aantal patiënten dat alleen hormoontherapie, zonder chemotherapie, kreeg nam ook sterk toe van 135 in 2007 (15%) naar 799 in 2012 (73%), terwijl het aantal patiënten dat geen van beiden kreeg afnam van 744 in 2007 (83%) tot 129 (12%) in 2012 (tabel 7).

Invloed van patiëntkenmerken op hormoon- en chemotherapie

Patiënten boven de 70 worden nauwelijks nog behandeld met zowel hormoon als chemotherapie. Zij krijgen met name alleen hormoon therapie. Patiënten met stadium IB (heel beperkte uitzaaiingen in de lymfeklieren) krijgen vaker hormoon en chemotherapie gecombineerd.

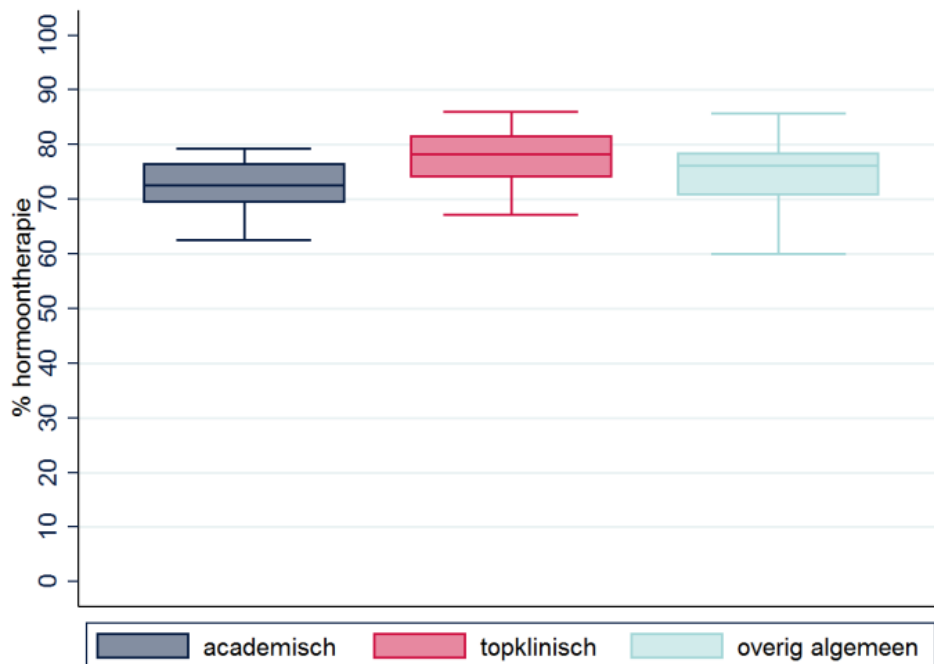
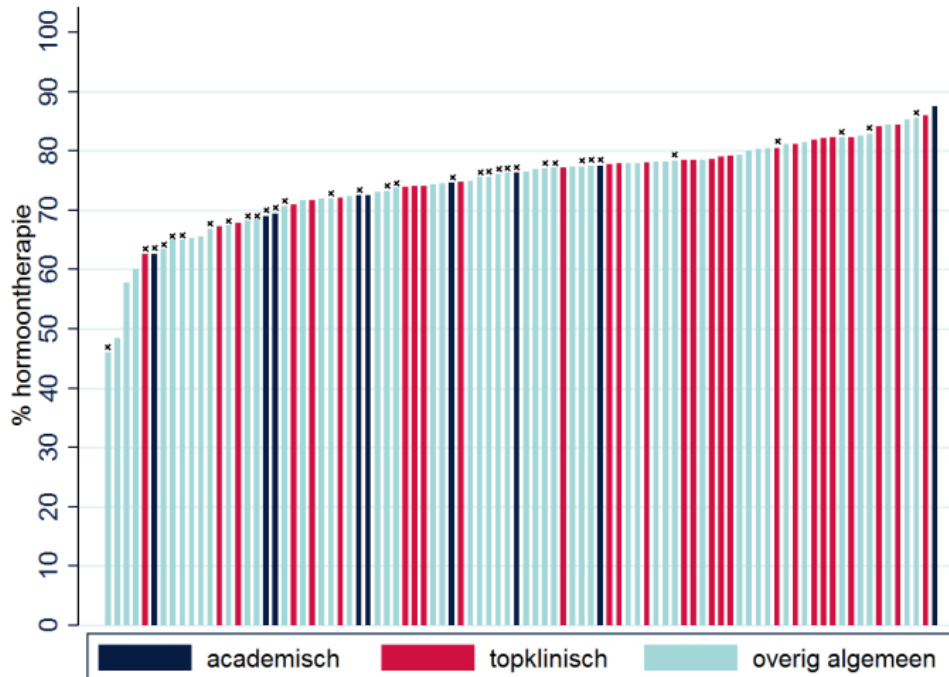
Variatie tussen ziekenhuizen in hormoontherapie

Het percentage patiënten dat behandeld is met hormoontherapie varieert per ziekenhuis van 46% tot 88% (mediaan 77%) (figuur 2a). Percentages zijn gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en stadium.

Variatie tussen soorten ziekenhuizen in hormoontherapie

Het type ziekenhuis is niet van invloed op het krijgen van hormoontherapie (figuur 2b).

Figuur 2a en 2b. Percentage hormoontherapie bij patiënten met mammacarcinoom volgens patiëntprofiel in de periode 2007-2012, per ziekenhuis en ziekenhuistype. Gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium (n=5.884, 90 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 80 (SD: 32) patiënten met mammacarcinoom volgens patiëntprofiel in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



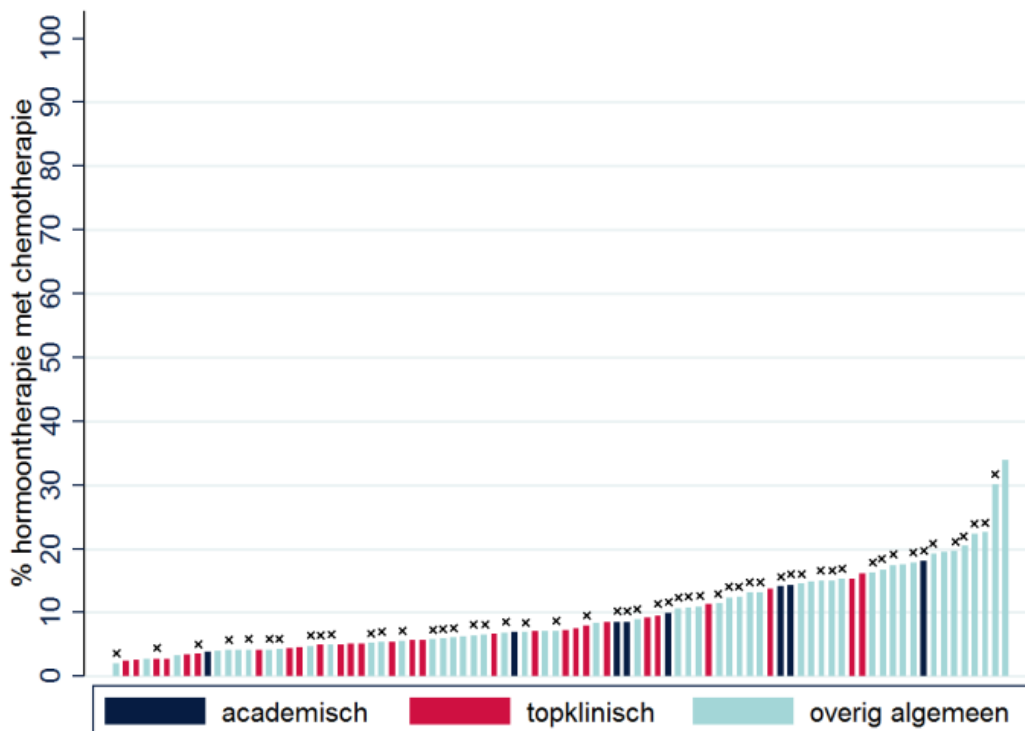
Variatie tussen ziekenhuizen in chemotherapie bij hormoontherapie

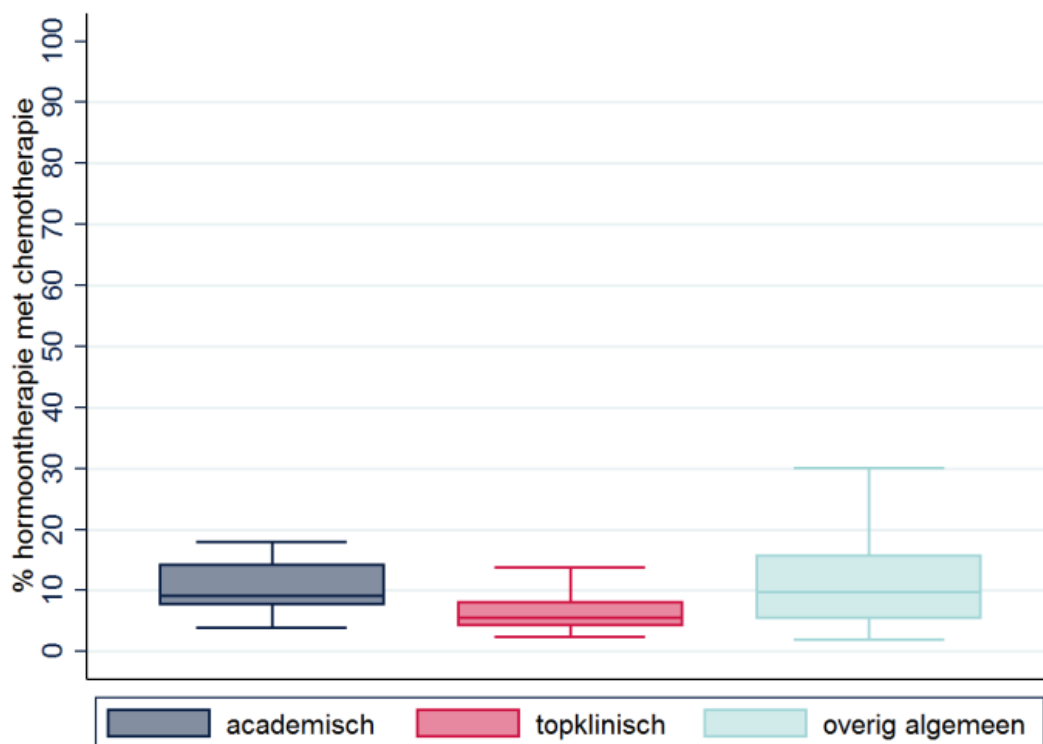
Bij patiënten die behandeld zijn met hormoontherapie varieert het percentage dat chemotherapie krijgt tussen de ziekenhuizen van 2% tot 34% (mediaan 7%), na correctie voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en stadium (figuur 3a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen in chemotherapie bij hormoontherapie

In academische ziekenhuizen wordt significant vaker chemotherapie en hormoontherapie gegeven dan in algemene ziekenhuizen ($p=0,002$). Er is geen significant verschil tussen topklinische en overig algemene ziekenhuizen. Algemene ziekenhuizen zijn over de hele range verspreid, terwijl topklinische en academische ziekenhuizen minder verspreid zijn (figuur 3b).

.Figuur 3a en 3b. Percentage chemotherapie bij patiënten met mammacarcinoom die hormoontherapie krijgen in de periode 2007-2012 per ziekenhuis en ziekenhuistype, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium ($n=4.155$, 90 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 57 (SD: 23) patiënten met mammacarcinoom volgens patiëntprofiel in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten





Conclusie en beschouwing

Het percentage patiënten dat behandeld is met hormoontherapie varieert tussen ziekenhuizen van 46% tot 88%. De richtlijn uit 2005 raadde geen therapie aan, terwijl de richtlijn uit zowel 2008 als 2012 aanraadt om patiënten in deze groep hormoontherapie te geven. Deze verandering in de richtlijn is goed terug te zien in het sterk stijgend aantal patiënten dat hormoontherapie kreeg in de periode 2007-2012. In 2007 kreeg 17% van de patiënten hormoontherapie, in 2012 werd 88% van de patiënten behandeld met hormoontherapie.

Radiotherapie na amputatie bij mammacarcinoom met 1-3 positieve lymfeklieren

Bij ongeveer een derde van alle vrouwen met mammacarcinoom wordt de borst geamputeerd. (Borstkankervereniging Nederland) Dit gebeurt vaker bij een grote kwaadaardige tumor, tumoren op meerdere plaatsen in de borst of bij een terugkerende tumor. Na amputatie¹² kan het nodig zijn om radiotherapie toe te passen. Voor patiënten met vier of meer positieve lymfeklieren¹³ is het geaccepteerd om te behandelen met adjuvante radiotherapie. Deze behandeling verhoogt de overlevingskans en vermindert de kans op lokale terugkeer van de tumor. (Jassem 2000) Het effect van adjuvante radiotherapie bij patiënten met 1 tot 3 positieve klieren was lange tijd niet

¹² Chirurgische verwijdering van de gehele borstklier

¹³ Lymfeklieren waar tumorcellen in voorkomen

duidelijk.(Jassem 2000) Uit een recent overzichtsonderzoek (2010) is gebleken dat radiotherapie bij deze groep zorgt voor betere tumorcontrole en een grotere overlevingskans.(Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group 2011)

Richtlijn

In de richtlijn uit 2005 werd aangeraden om radiotherapie te overwegen bij een positief snijvlak, ingroei in de grote borstspier en huid, een tumor groter dan 5 cm, lymfeklierstadium \geq pN2 en bij een tumorpositieve okseltop.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2005).

Zowel de richtlijn uit 2008 als de richtlijn uit 2012 raadt aan om adjuvante radiotherapie te overwegen als er sprake is van stadium I of II met positieve snijvlakken¹⁴.

Radiotherapie kan ook worden overwogen wanneer er sprake is van angio-invasieve groei¹⁵, graad III¹⁶, leeftijd van 40 jaar of jonger of als de 3 cm of groter is. Verder kan radiotherapie worden overwogen bij een tumorpositieve okseltop¹⁷.(Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008, Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

Bij IKNL is het veld van radiotherapie onbekend. Er wordt aangenomen dat bij jongere vrouwen met een tumorrest in de thorax, bestraling van de thorax plaatsvindt. Bij een positieve okseltop wordt aangenomen dat okselbestraling plaatsvindt.

Subgroepen

Op basis van de richtlijn uit 2008 (idem aan 2012) zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
Voldoen aan een van de volgende criteria:	Radiotherapie overwegen	2008 2012	Niveau 1 Niveau 1
<ul style="list-style-type: none"> • Stadium I/II met positieve snijvlakken • Angio-invasieve groei of graad III of leeftijd \leq 40 jaar of grootte van de tumor \geq 3 cm • Tumorpositieve okseltop 			
Voldoen aan geen van de bovenstaande criteria	Gemengd* wat betreft het aanraden van radiotherapie	2008 2012	Niveau 1 Niveau 1

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot angio-invasieve groei en tumorpositieve okseltop in de data is de groep gemengd: een mix van patiënten waarbij radiotherapie te overwegen valt en waar radiotherapie niet aanbevolen is.

¹⁴ Dit betekent dat de tumor bij operatie niet geheel verwijderd is

¹⁵ Ingroei van de tumor in de omringende bloedvaten

¹⁶ Onder de microscoop is te zien dat de cellen ongebruikelijke vormen hebben en aan elkaar plakken.

¹⁷ Uitzaaïngen in de hoge okselklieren

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Selectie ziekenhuizen

Voor dit patiëntprofiel is er in de analyses voor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. In dit ziekenhuis wordt namelijk in de meeste gevallen de beslissing genomen of er na de operatie nog aanvullende bestraling nodig is.

Resultaten

Patiëntselectie

- 10.041 patiënten in NKR bestand met stadium I/III, met 1-3 positieve lymfeklieren en amputatie in de periode 2007-2012
- 14 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis van operatie onbekend of buitenlands was
- 22 patiënten uit 4 ziekenhuizen niet meegenomen omdat er minder dan 10 patiënten binnen de subgroep werden behandeld
- Analyses uitgevoerd op 10.005 patiënten uit 90 ziekenhuizen

In de NKR waren 10.041 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met stadium I/III mammacarcinoom in de periode 2007-2012 en die 1-3 lymfeklieren hadden met tumorcellen en een amputatie ondergaan hadden. 14 patiënten konden niet opgenomen worden in de analyses omdat zij niet geopereerd waren in een Nederlands academisch, topklinisch of algemeen ziekenhuis. 22 patiënten uit 4 ziekenhuizen werden uitgesloten omdat er minder dan 10 patiënten van hun subgroep werden behandeld. In totaal zijn de analyses uitgevoerd op 10.005 patiënten die behandeld werden in 90 ziekenhuizen, waarvan 8 academische, 28 topklinische en 54 overig algemene ziekenhuizen. 990 patiënten (10%) werden toegewezen aan een academisch ziekenhuis, 4.208 (42%) aan een topklinisch ziekenhuis en 4.807 (48%) aan een algemeen ziekenhuis

Patiëntkenmerken

In tabel 8 zijn de achtergrondgegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. Het aantal patiënten stijgt vooral in de gemengde groep. In beide groepen is het merendeel van de patiënten tussen de 40 en de 70. Er zijn geen patiënten met stadium I in dit patiëntprofiel omdat patiënten met 1-3 positieve lymfeklieren automatisch stadium II of hoger hebben.

Tabel 8. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met mammacarcinoom stadium I/III met 1-3 klieren en amputatie in de periode 2007-2012 (n=10.005, 90 ziekenhuizen)

		Gemengd*	%	Overwegen	%
Jaar	<i>2007</i>	668	14,7%	880	16,2%
	<i>2008</i>	778	17,1%	893	16,4%
	<i>2009</i>	761	16,7%	941	17,3%
	<i>2010</i>	747	16,4%	919	16,9%
	<i>2011</i>	818	17,9%	892	16,4%
	<i>2012</i>	789	17,3%	919	16,9%
Leeftijd	<i>19-29</i>	0	0,0%	113	2,1%
	<i>30-39</i>	0	0,0%	739	13,5%
	<i>40-49</i>	1.200	26,3%	1.178	21,6%
	<i>50-59</i>	1.213	26,6%	1.138	20,9%
	<i>60-69</i>	983	21,6%	916	16,8%
	<i>70-79</i>	680	14,9%	750	13,8%
	<i>≥80</i>	485	10,6%	613	11,3%
SES**	<i>Hoog</i>	1.358	29,8%	1.672	30,7%
	<i>Midden</i>	1.854	40,7%	2.093	38,5%
	<i>Laag</i>	1.349	29,6%	1.679	30,8%
Stadium	<i>IIA</i>	1.803	39,5%	943	17,3%
	<i>IIB</i>	2.123	46,6%	3.291	60,5%
	<i>IIIA</i>	292	6,4%	886	16,3%
	<i>IIIB</i>	253	5,6%	238	4,4%
	<i>IIC***</i>	90	2,0%	86	1,6%

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot angio-invasieve groei en tumorpositieve okseltop in de data is de groep gemengd: een mix van patiënten waarbij radiotherapie te overwegen valt en waar radiotherapie niet aanbevolen is.

**SES=sociaal economische status

***Betreft klinisch gedetecteerde interne ipsilaterale klieren en positieve okselklieren (pN3b) en ipsilaterale supraclaviculaire klieren (pN3c).

Ontvangen behandeling

Bij het merendeel van de patiënten is de diagnose gesteld in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (zie tabel 9). In 94% van de gevallen was dit ook het ziekenhuis waar de amputatie werd uitgevoerd. Patiënten uit de subgroep waarbij adjuvante radiotherapie te overwegen valt kregen iets vaker adjuvante radiotherapie dan patiënten uit de gemengde subgroep (29% vs. 39%)

Tabel 9. Ontvangen behandeling door patiënten met mammacarcinoom stadium I/III met 1-3 klieren en amputatie in de periode 2007-2012 (n=10.005, 90 ziekenhuizen)

		Gemengd*	%	Overwegen	%
Diagnostisch ziekenhuis	<i>Academisch</i>	319	7.0%	460	8.5%
	<i>STZ</i>	1.981	43.4%	2.307	42.4%
	<i>Algemeen</i>	2.261	49.6%	2.307	49.2%
Ziekenhuis resectie	<i>Academisch</i>	392	8.6%	598	11.0%
	<i>STZ</i>	1.955	42.9%	2.253	41.4%
	<i>Algemeen</i>	2.214	48.5%	2.593	47.6%
Adjuvante radiotherapie	<i>Ja</i>	1.336	29.3%	2.132	39.2%
	<i>Nee</i>	3.225	70.7%	3.312	60.8%

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot angio-invasieve groei en tumorpositieve okseltop in de data is de groep gemengd: een mix van patiënten waarbij radiotherapie te overwegen valt en waar radiotherapie niet aanbevolen is.

Verloop over de jaren

In de periode 2007-2012 werden 2.132 patiënten (39%) in de subgroep waar radiotherapie te overwegen valt, behandeld met adjuvante radiotherapie. In de ‘gemengde’ subgroep kregen 1.336 patiënten (29%) adjuvante radiotherapie. In beide subgroepen steeg het aantal patiënten dat behandeld werd met adjuvante radiotherapie. In de subgroep waar adjuvante radiotherapie te overwegen valt, steeg het aantal patiënten van 299 (34%) in 2007 tot 406 (44%) in 2012. In de gemengde groep steeg het aantal van 144 patiënten (22%) in 2007 tot 296 (38%) in 2012 (tabel 10).

Invloed van patiëntkenmerken

Voor beide subgroepen geldt dat oudere patiënten minder vaak radiotherapie krijgen. Verder krijgen patiënten met een lage sociaaleconomische status minder vaak radiotherapie. Bij stadium II wordt minder vaak radiotherapie gegeven dan bij stadium III (tabel 10).

Tabel 10. Invloed van patiëntkenmerken op behandeling bij mammacarcinoom stadium I/III met 1-3 klieren en amputatie in de periode 2007-2012 (n=10.005, 90 ziekenhuizen)

		Gemengd*			Overwegen			
		Radio-therapie	Geen	P	Radio-therapie	Geen	P	
Jaar	2007	144 (21.6%)	524 (78.4%)	<0.001	299 (34.0%)	581 (66.0%)	<0.001	
	2008	214 (27.5%)	564 (72.5%)		352 (39.4%)	541 (60.6%)		
	2009	227 (29.8%)	534 (70.2%)		332 (35.3%)	609 (64.7%)		
	2010	194 (26.0%)	553 (74.0%)		366 (39.8%)	553 (60.2%)		
	2011	261 (31.9%)	557 (68.1%)		377 (42.3%)	515 (57.4%)		
	2012	296 (37.5%)	493 (62.5%)		406 (44.2%)	513 (55.8%)		
Leeftijd	19-29			<0.001	59 (52.2%)	54 (47.8%)	<0.001	
	29-39				392 (53.3%)	344 (46.7%)		
	40-49	504 (42.0%)	696 (58.0%)		<0.001	533 (45.3%)		645 (54.8%)
	50-59	386 (31.8%)	827 (68.2%)		439 (38.6%)	699 (61.4%)		
	60-69	281 (28.6%)	702 (71.4%)		348 (38.0%)	568 (62.0%)		
	70-79	128 (18.8%)	552 (81.2%)		243 (32.4%)	507 (67.6%)		
	≥80	37 (7.6%)	448 (92.4%)		118 (19.3%)	495 (80.8%)		
SES**	Hoog	431 (31.7%)	927 (68.3%)	0.001	705 (42.2%)	967 (57.8%)	<0.001	
	Midden	561 (30.3%)	1.293 (69.7%)		829 (39.6%)	1.264 (60.4%)		
	Laag	344 (25.5%)	1.005 (74.5%)		598 (35.6%)	1.081 (64.4%)		
Stadium	I _A	307 (17.0%)	1.496 (83.0%)	<0.001	248 (26.3%)	695 (73.7%)	<0.001	
	I _B	499 (23.5%)	1.624 (76.5%)		961 (29.2%)	2.330 (70.8%)		
	III _A	245 (83.9%)	47 (16.1%)		659 (74.4%)	227 (25.6%)		
	III _B	207 (81.8%)	46 (18.2%)		187 (78.6%)	51 (21.4%)		
	III _C ***	78 (86.7%)	12 (13.3%)		77 (89.5%)	9 (10.5%)		

*Wegens ontbreken van informatie met betrekking tot angio-invasieve groei en tumorpositieve okseltop in de data is de groep gemengd: een mix van patiënten waarbij radiotherapie te overwegen valt en waar radiotherapie niet aanbevolen is.

**SES=sociaal economische status

***Betreft klinisch gedetecteerde interne ipsilaterale klieren en positieve okselklieren (pN3b) en ipsilaterale supraclaviculaire klieren (pN3c).

Variatie tussen ziekenhuizen

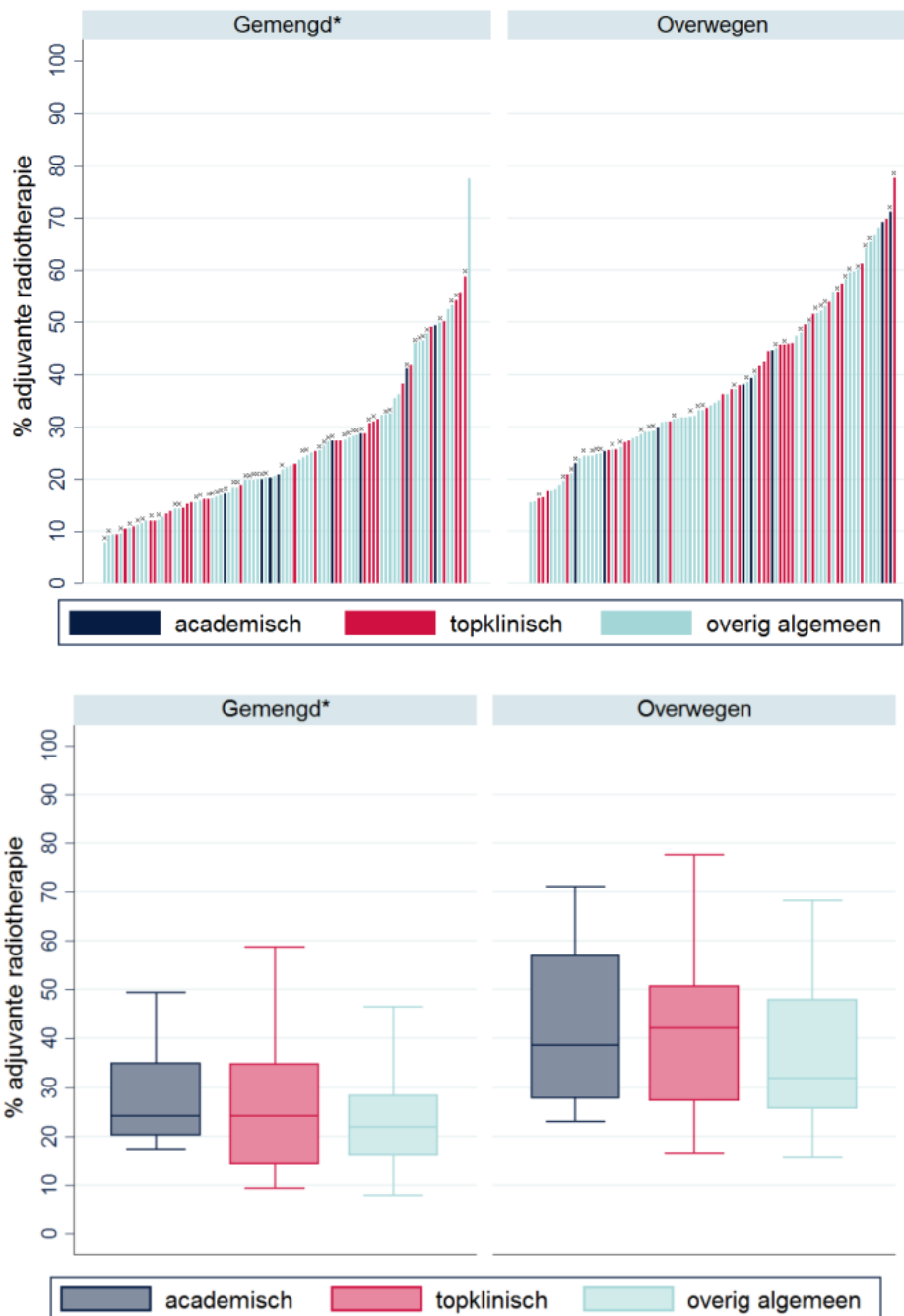
Tussen de ziekenhuizen verschilt het percentage patiënten dat behandeld is met adjuvante radiotherapie na correctie voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en stadium. In zowel de subgroep waar adjuvante radiotherapie te overwegen is als in de gemengde subgroep is er variatie, respectievelijk 16% - 78% (mediaan 34%) en 8% - 76% (mediaan 22%) (figuur 4a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen

Het percentage patiënten dat radiotherapie krijgt verschilt niet significant tussen de

soorten ziekenhuizen. Bij beide subgroepen zijn topklinische ziekenhuizen het meest verdeeld over de totale range (figuur 4b).

Figuur 4a en 4b. Het percentage patiënten met mammacarcinoom stadium I/III met 1-3 positieve klieren en amputatie dat behandeld is met adjuvante radiotherapie in de periode 2007-2012 per ziekenhuis en ziekenhuistype, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen dit patiëntprofiel per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium (n=10.005, 90 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 65 (SD: 29) patiënten met mammacarcinoom stadium I/III met 1-3 positieve klieren en amputatie in de subgroep gemengd gemiddeld 76 (SD: 33) patiënten in de subgroep overwegen en in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten



Conclusie en beschouwing

In zowel de ‘gemengde’ subgroep als in de groep waar adjuvante radiotherapie te overwegen valt, is er variatie te zien in het percentage patiënten dat adjuvante radiotherapie heeft gekregen. In de subgroep waar deze therapie te overwegen is, loopt de variatie van 16% tot 78%. De richtlijn biedt ook ruimte voor deze variatie door aan te geven dat radiotherapie te overwegen valt. Een mogelijke verklaring voor een deel van de variatie is dat in een aantal ziekenhuizen de afgelopen vijf jaar de gerandomiseerde SUPREMO studie heeft plaatsgevonden. Deze studie ging over het postoperatief bestralen van patiënten met positieve klieren. De verwachting is dat patiënten in ziekenhuizen waar deze studie heeft gelopen, vaker behandeld zijn met radiotherapie.

Preoperatieve chemotherapie bij mammacarcinoom cT2 en lymfeklierstatus cN0-2.

Het is al langer bekend dat adjuvante chemotherapie¹⁸ voor mammacarcinoompatiënten met cT2 en lymfeklierstatus cN0-2¹⁹ een duidelijk overlevingsvoordeel oplevert. (Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group 2005) Preoperatieve chemotherapie²⁰ lijkt tot vergelijkbare ziektevrije- en totale overleving te leiden. (Mauri et al. 2005, Bear et al. 2006) Een voordeel van preoperatieve behandeling is dat al voor de operatie de gevoeligheid van de tumor voor de ingestelde chemotherapie bepaald kan worden. Wanneer de tumor niet kleiner wordt kan worden besloten eerder te opereren of een ander soort chemotherapie te geven. Wanneer de tumor wel kleiner wordt kan vaker een borstsparende operatie gedaan worden. (Siesling et al. 2014)

Richtlijn

De richtlijn uit 2005 raadde aan om patiënten binnen dit patiëntprofiel die jonger dan 70 jaar zijn te behandelen met chemotherapie. Echter bij patiënten 60-69 jaar met een positieve hormoonreceptor (ER+ en/of PgR+) was chemotherapie te overwegen bij gemotiveerde fitte patiënten met een slechte prognose. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2005) De richtlijnen uit zowel 2008 en 2012 raden aan om alle patiënten jonger dan 70 jaar te behandelen met chemotherapie. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2008) Deze richtlijn uit 2012 geeft als extra advies om bij fitte patiënten met negatieve hormoonreceptoren (ER- en PgR-) vanaf 70 jaar chemotherapie te overwegen. (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland 2012)

Wanneer de patiënt bij diagnose in aanmerking komt voor chemotherapie en tumorverkleining is gewenst in verband met voorkeur voor een borstsparende operatie, kan overwogen worden om de chemotherapie preoperatief te geven. Deze optie werd in de richtlijn uit 2008 en 2012 besproken. In 2005 werd echt de optie voor preoperatief behandelen niet gegeven.

¹⁸ Chemotherapie volgend op een operatie

¹⁹ Bij cT2 is de tumor tussen de 2 en 5 cm groot. Bij stadium N0-2 zijn er geen positieve lymfeklieren of zijn deze beperkt tot of de okselklieren of de interne borstklieren.

²⁰ Chemotherapie voorafgaand aan de operatie

Subgroepen

Op basis van de richtlijnen uit 2005, 2008 en 2012 zijn de volgende subgroepen onderscheiden:

Subgroep	Aanbeveling	Richtlijn	Niveau van aanbeveling
< 70 jaar	Chemotherapie aanbevolen	2005	Geen niveau
		2008	Niveau 1
		2012	Niveau 1
≥ 70 jaar en ER- en PgR-	Chemotherapie overwogen	2012	Geen niveau
≥ 70 jaar en ER+ en/of PgR+	Chemotherapie niet aanbevolen	2005	Geen niveau
		2008	Niveau 1
		2012	Niveau 1

Deze subgroepen zijn apart geanalyseerd.

Selectie ziekenhuizen

In de analyses is ervoor gekozen om patiënten toe te wijzen aan het ziekenhuis waar de operatie is uitgevoerd. In dit ziekenhuis wordt namelijk in de meeste gevallen de beslissing gemaakt of er preoperatieve chemotherapie wordt gegeven.

Resultaten

Patiëntselectie

- 21.393 patiënten in NKR bestand met mammacarcinoom T2N0-2 en operatie in de periode 2007-2012
- 55 patiënten niet meegenomen omdat receptorstatus onbekend was.
- 2 patiënten niet meegenomen omdat klinisch stadium onbekend was.
- 25 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis van operatie onbekend of buitenlands was.
- 214 patiënten niet meegenomen omdat ziekenhuis minder dan 10 patiënten in deze subgroep behandelde.
- Analyses uitgevoerd op 21.097 patiënten uit 91 ziekenhuizen

In de NKR waren 23.489 patiënten aanwezig die gediagnosticeerd waren met T2N0-2 mammacarcinoom in de periode 2007-2012. Omdat het om chemotherapie voorafgaand aan een operatie gaat zijn 2.096 patiënten die niet zijn geopereerd niet meegenomen. Omdat de verdeling in subgroepen mede op basis van de hormoonreceptorstatus gebeurt zijn 55 patiënten waarbij deze onbekend was niet meegenomen in de analyses. Twee patiënten konden niet opgenomen worden in de analyses omdat het klinisch stadium onbekend was. 25 patiënten konden niet opgenomen worden in de analyses omdat bij hen het ziekenhuis van operatie niet een Nederlands academisch, topklinische of algemeen ziekenhuis was. Daarnaast kwamen er 214 patiënten uit ziekenhuizen die minder dan 10 patiënten per subgroep hadden behandeld. Analyses zijn uitgevoerd op 21.097 patiënten

die behandeld zijn in 91 ziekenhuizen. Dit waren 9 academische, 28 topklinische en 54 algemene ziekenhuizen. 2.011 patiënten (10%) werden toegewezen aan een academisch ziekenhuis, 9.472 (45%) aan een topklinisch ziekenhuis en 9.614 (46%) aan een algemeen ziekenhuis.

Patiëntkenmerken

In tabel 11 zijn de achtergrondgegevens van de geïncludeerde patiënten weergegeven. Het aantal patiënten stijgt in alle groepen. Door de leeftijdsgrens van 70 jaar is de groep waar chemotherapie wordt aanbevolen een stuk jonger dan die waar chemotherapie kan worden overwogen of niet wordt aanbevolen.

Tabel 11. Achtergrondgegevens geïncludeerde patiënten met T2N0-2 mammacarcinoom in de periode 2007-2012 (n=21.099, 91 ziekenhuizen)

		Chemo- therapie aanbevolen	%	Chemo- therapie overwogen	%	Chemo- therapie niet aanbevolen	%
Jaar	<i>2007</i>	2.210	14,2%	125	14,7%	721	15,6%
	<i>2008</i>	2.380	15,2%	138	16,2%	730	15,8%
	<i>2009</i>	2.583	16,5%	145	17,0%	726	15,7%
	<i>2010</i>	2.611	16,7%	150	17,6%	768	16,6%
	<i>2011</i>	2.918	18,7%	146	17,2%	821	17,8%
	<i>2012</i>	2.920	18,7%	147	17,3%	858	18,6%
Leeftijd	<i>19-29</i>	171	1,1%				
	<i>30-39</i>	1.203	7,7%				
	<i>40-49</i>	4.668	29,9%				
	<i>50-59</i>	5.121	32,8%				
	<i>60-69</i>	4.459	28,5%				
	<i>70-79</i>			478	56,2%	2.511	54,3%
	<i>≥80</i>			373	43,8%	2.113	45,7%
SES*	<i>Hoog</i>	5.053	32,4%	221	26,0%	1.211	26,2%
	<i>Midden</i>	6.160	39,4%	341	40,1%	1.858	40,2%
	<i>Laag</i>	4.409	28,2%	289	34,0%	1.555	33,6%
Klinisch stadium	<i>IIA</i>	11.227	71,9%	623	73,2%	3.700	80,0%
	<i>IIB</i>	4.332	27,7%	223	26,2%	911	19,7%
	<i>IIIA</i>	63	0,6%	5	0,6%	13	0,3%
ER*	<i>Positief</i>	11.685	74,8%	0	0,0%	4.598	99,4%
	<i>Negatief</i>	3.793	24,3%	851	100%	24	0,5%
	<i>Onbekend</i>	144	0,9%	0	0,0%	2	0,1%
PR*	<i>Positief</i>	9.181	58,8%	0	0,0%	3.479	75,2%
	<i>Negatief</i>	6.002	38,4%	851	100%	1.038	22,5%
	<i>Onbekend</i>	439	2,8%	0	0,0%	107	2,3%

*SES=sociaal economische status, ER=oestrogeen receptor, PR=progesteron receptor

Ontvangen behandeling

Bij het merendeel van de patiënten is de diagnose gesteld in een topklinisch of algemeen ziekenhuis (tabel 12). Een borstsparende operatie werd het meest uitgevoerd bij de groep waarbij chemotherapie aanbevolen is. In 95% van de gevallen was het ziekenhuis van diagnose ook het ziekenhuis waar de operatie werd uitgevoerd. Chemotherapie werd het meest gegeven aan patiënten waarbij dit ook aanbevolen was (79%). In 20% van de gevallen waarin chemotherapie in deze groep werd gegeven, werd dit preoperatief gegeven. Aan patiënten waarbij chemotherapie te overwegen of niet aanbevolen was, werd nauwelijks preoperatieve chemotherapie gegeven.

Tabel 12. Ontvangen behandeling door patiënten met T2N0-2 mammacarcinoom in de periode 2007-2012 (n=21.099, 91 ziekenhuizen)

		Chemo therapie aanbevolen	%	Chemo therapie overwegen	%	Chemo therapie niet aanbevolen	%
Resectie	<i>Amputatie</i>	8.657	55,4%	633	74,4%	3.407	73,7%
	<i>Borstsparend</i>	6.965	44,6%	218	25,6%	1.217	26,3%
Diagnostisch ziekenhuis	<i>Academisch</i>	1.334	8,5%	24	2,8%	266	5,8%
	<i>STZ</i>	7.098	45,4%	423	49,7%	2.052	44,4%
	<i>Algemeen</i>	7.190	46,0%	404	47,5%	2.306	49,8%
Ziekenhuis resectie	<i>Academisch</i>	1.711	11,0%	28	3,3%	272	5,9%
	<i>STZ</i>	6.980	44,7%	426	50,1%	2.066	44,7%
	<i>Algemeen</i>	6.931	44,4%	397	46,7%	2.286	49,4%
Chemotherapie	<i>Nee</i>	3.248	20,8%	746	87,7%	4.497	97,3%
	<i>Adjuvant</i>	9.777	62,6%	94	11,1%	106	2,3%
	<i>Preoperatief</i>	2.466	15,8%	10	1,2%	18	0,4%
	<i>Preoperatief en adjuvant</i>	131	0,8%	1	0,1%	3	0,1%

Tabel 13. Invloed van patiëntkenmerken op het geven van chemotherapie bij patiënten met T2N0-2 mammacarcinoom in de periode 2007-2012 (n=21.099, 91 ziekenhuizen)

		Aanbevolen		P	Overwogen		P	Niet aanbevolen		P	
		Chemo therapie	Geen		Chemo therapie	Geen		Chemo therapie	Geen		
Jaar	2007	1.600 (72,4%)	610 (27,6%)	<0,001	8 (6,4%)	117 (93,6%)	0,001	7 (1,0%)	714 (99,0%)	0,006	
	2008	1.849 (77,7%)	531 (22,3%)		13 (9,4%)	125 (90,6%)		14 (1,9%)	716 (98,1%)		
	2009	2.132 (82,5%)	451 (17,5%)		10 (6,9%)	135 (93,1%)		21 (2,9%)	705 (97,1%)		
	2010	2.092 (80,1%)	519 (19,9%)		26 (17,3%)	124 (82,7%)		23 (3,0%)	745 (97,0%)		
	2011	2.343 (80,3%)	575 (19,7%)		19 (13,0%)	127 (87,0%)		31 (3,8%)	790 (96,2%)		
	2012	2.358 (80,8%)	562 (19,3%)		29 (19,7%)	118 (80,3%)		31 (3,6%)	827 (96,4%)		
Leeftijd	19-29	168 (98,3%)	3 (1,8%)	<0,001							
	30-39	1.156 (96,1%)	47 (3,9%)								
	40-49	4.235 (90,7%)	433 (9,3%)								
	50-59	4.236 (82,7%)	885 (17,3%)								
	60-69	2.579 (57,8%)	1.880 (42,2%)								
	70-79					102 (21,3%)	376 (78,7%)	<0,001	124 (4,9%)	2.387 (95,1%)	<0,001
	≥80					3 (0,8%)	370 (99,2%)		4 (0,1%)	2.110 (99,9%)	
SES*	Hoog	4.064 (80,4%)	989 (19,6%)	0,03	30 (13,6%)	191 (86,4%)	0,66	28 (2,3%)	1.183 (97,7%)	0,40	
	Midden	4.837 (78,5%)	1.323 (21,5%)		38 (11,1%)	303 (88,9%)		50 (2,7%)	1.808 (97,0%)		
	Laag	3.473 (78,8%)	936 (21,2%)		37 (12,8%)	252 (87,2%)		49 (3,2%)	1.506 (96,9%)		
Klinisch stadium	IIA	8.278 (73,7%)	2.949 (26,3%)	<0,001	56 (9,0%)	567 (91,0%)		60 (1,6%)	3.640 (98,4%)	<0,001	
	IIB	4.034 (93,1%)	298 (6,9%)		46 (20,6%)	177 (79,4%)		66 (7,2%)	845 (92,8%)		
	IIIA	62 (98,4%)	1 (1,6%)		3 (60,0%)	2 (40,0%)		1 (7,7%)	12 (92,3%)		

*SES=sociaal economische status

Verloop over de jaren

Binnen de subgroep patiënten waarbij chemotherapie is aanbevolen kregen er 12.374 (79%) chemotherapie. Dit aantal steeg van 1.600 patiënten (72%) in 2007 naar 2.358 (81%) in 2012. In de groep waar chemotherapie overwogen kan worden kregen 105 patiënten (12%) chemotherapie. Dit aantal steeg ook, van 8 patiënten (6%) in 2007 tot 29 (20%) in 2012. In de subgroep waar chemotherapie afgeraden was kregen 127 patiënten (3%) chemotherapie. Ook in deze subgroep steeg het aantal patiënten dat chemotherapie

kreeg, van 7 patiënten (1%) in 2007 tot 31 patiënten (4%) in 2012 (tabel 13).

Invloed van patiëntkenmerken op het krijgen van chemotherapie

In de groep waar chemotherapie aanbevolen is krijgen patiënten boven de 60 jaar minder vaak chemotherapie. Patiënten met een hoge sociaal economische status lijken iets vaker chemotherapie te krijgen. Bij stadium I wordt minder vaak chemotherapie gegeven (tabel 13).

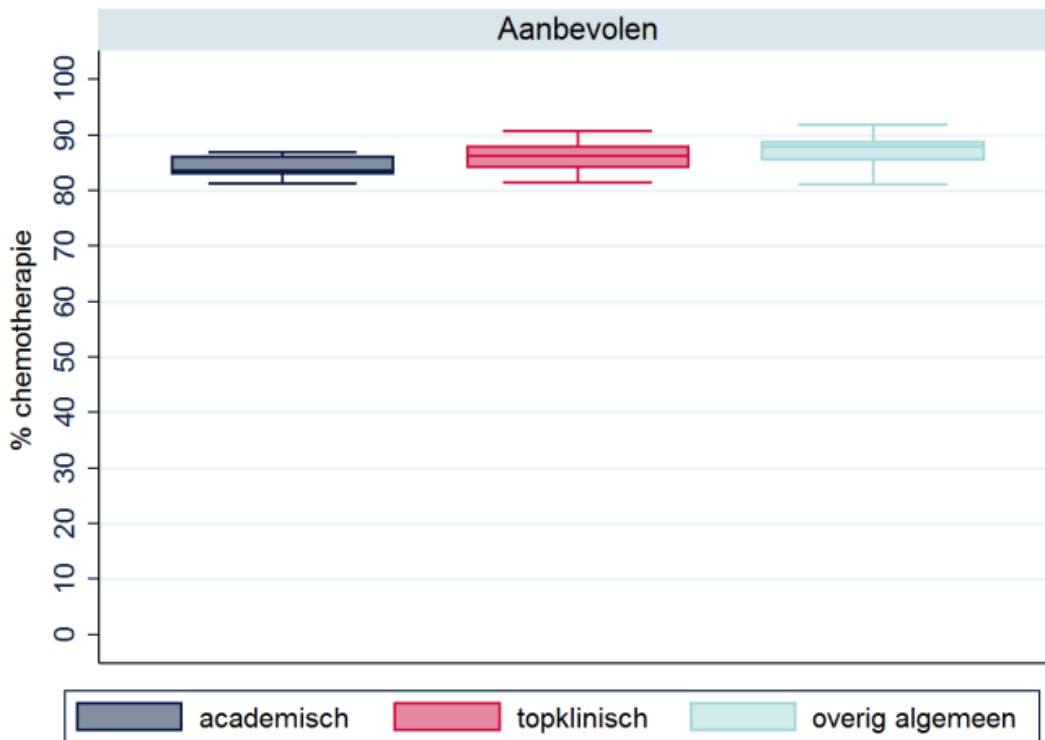
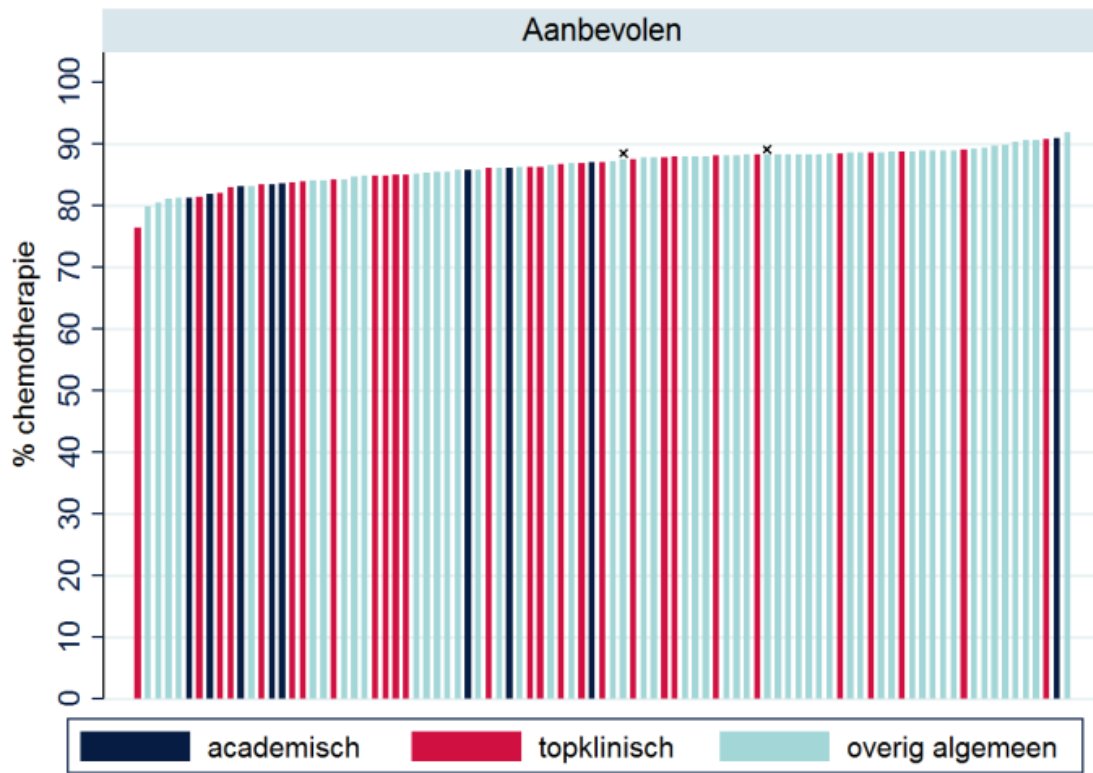
Variatie tussen ziekenhuizen

Vanwege het lage aantal patiënten dat chemotherapie kreeg in de subgroepen waar chemotherapie te overwegen valt en waar chemotherapie afgeraden is, zijn verdere analyses op ziekenhuisniveau voor deze subgroepen niet uitgevoerd. In de subgroep waar chemotherapie is aangeraden varieert het percentage patiënten dat chemotherapie kreeg tussen de ziekenhuizen van 76% tot 92% (mediaan 87%) na correctie voor het aantal patiënten binnen deze subgroep per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en stadium (figuur 5a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen

Er wordt significant vaker chemotherapie gegeven in algemene ziekenhuizen dan in academische ziekenhuizen ($p=0,02$) en topklinische ziekenhuizen ($p=0,04$) (figuur 5b).

Figuur 5a en 5b. Het percentage patiënten met T2N0-2 mammacarcinoom waarbij chemotherapie is aanbevolen dat behandeld is met chemotherapie in de periode 2007 tot 2012 per ziekenhuis en ziekenhuistype, gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen deze subgroep per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium. (n=15.624, 91 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 179 (SD: 124) patiënten < 70 jaar met T2N0-2 mammacarcinoom in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten
(zie volgende pagina)



Tabel 14. Invloed van patiëntkenmerken op het geven van preoperatieve chemotherapie bij patiënten met T2N0-2 mammacarcinoom in de periode 2007-2012 (n=21.099, 91 ziekenhuizen)

		Aanbevolen		<i>P</i>	Overwogen		<i>P</i>	Niet aanbevolen		<i>P</i>
		Preoperatieve chemotherapie	Geen		Preoperatieve chemotherapie	Geen		Preoperatieve chemotherapie	Geen	
Jaar	2007	224(10,1%)	1.986(89,9%)	<0,001	0(0%)	125 (100%)	0,63	2(0,3%)	719(99,7%)	0,60
	2008	356(15,0%)	2.024(85,0%)		2 (1,5%)	136(98,6%)		4(0,6%)	726(99,5%)	
	2009	368(14,2%)	2.215(85,8%)		2 (1,4%)	143(98,6%)		6(0,8%)	720(99,2%)	
	2010	426(16,3%)	2.185(83,7%)		1 (0,7%)	149(99,3%)		2(0,3%)	766(99,7%)	
	2011	555(19,0%)	2.363(81,0%)		3 (2,0%)	143(98,0%)		3(0,4%)	816(99,6%)	
	2012	668(22,9%)	2.252(77,1%)		3 (2,0%)	144(98,0%)		4(0,5%)	854(99,5 %)	
Leeftijd	19-29	58(33,9%)	113(66,1%)	<0,001			0,003			0,001
	30-39	322(26,8%)	881(73,2%)							
	40-49	1,013(21,7%)	3.655(78,3%)							
	50-59	789 (15,4%)	4.332(84,6%)							
	60-69	415 (9,3%)	4.044(90,7%)							
	70-79				11(2,3%)	467(97,7%)		19(0,8%)	2,492(99,2%)	
	≥80				(0%)	373(100%)		2(0,1%)	2,111(99,9%)	

		Aanbevolen		Overwogen			Niet aanbevolen			
		Preoperatieve chemotherapie	Geen	<i>P</i>	Preoperatieve chemotherapie	Geen	<i>P</i>	Preoperatieve chemotherapie	Geen	<i>P</i>
SES*	<i>Hoog</i>	959 (19,0%)	4.094(81,0%)	<0,001	5(2,3%)	216(97,7%)	0,33	8(0,7%)	1,203(99,3%)	0,46
	<i>Midden</i>	1,021 (16,6%)	5.139(83,4%)		3(0,9%)	338(99,1%)		7(0,4%)	1,851(99,6%)	
	<i>Laag</i>	617 (14,0%)	3.792(86,0%)		3(1,0%)	286(98,7%)		6(0,5%)	1,549(99,6%)	
Klinisch stadium	<i>IIA</i>	1.027(9,2%)	10.200(90,9%)	<0,001	4(06%)	619(99,4%)	<0,001	5(0,1%)	3,695(99,9%)	<0,001
	<i>IIB</i>	1,537(35,5%)	2.795(64,5%)		6(2,7%)	217(97,3%)		15(1,7%)	896(98,4%)	
	<i>IIIA</i>	33(52,4%)	30(47,6%)		1(20,0%)	4 (80,0%)		1(7,7%)	12(92,3%)	

*SES=sociaal economische status

Verloop over de jaren

Preoperatieve chemotherapie werd gegeven aan 2.597 patiënten (17%) onder de 70 jaar in de periode 2007-2012. Het aantal patiënten dat deze vorm van therapie kreeg liep op van 224 patiënten (10%) in 2006 tot 668 (23%) patiënten in 2012. Patiënten in zowel de subgroep waar chemotherapie te overwegen valt als waar chemotherapie is afgeraden, kregen zelden preoperatieve chemotherapie (tabel 14).

Invloed van patiëntkenmerken op het krijgen van preoperatieve chemotherapie

In de groep waar chemotherapie aanbevolen is krijgen oudere patiënten minder vaak preoperatieve chemotherapie. Patiënten met een hoge sociaal economische status krijgen ook vaker preoperatieve chemotherapie. Vooral bij stadium IIB en IIIA wordt vaak preoperatieve chemotherapie gegeven (Tabel 14).

Variatie tussen ziekenhuizen

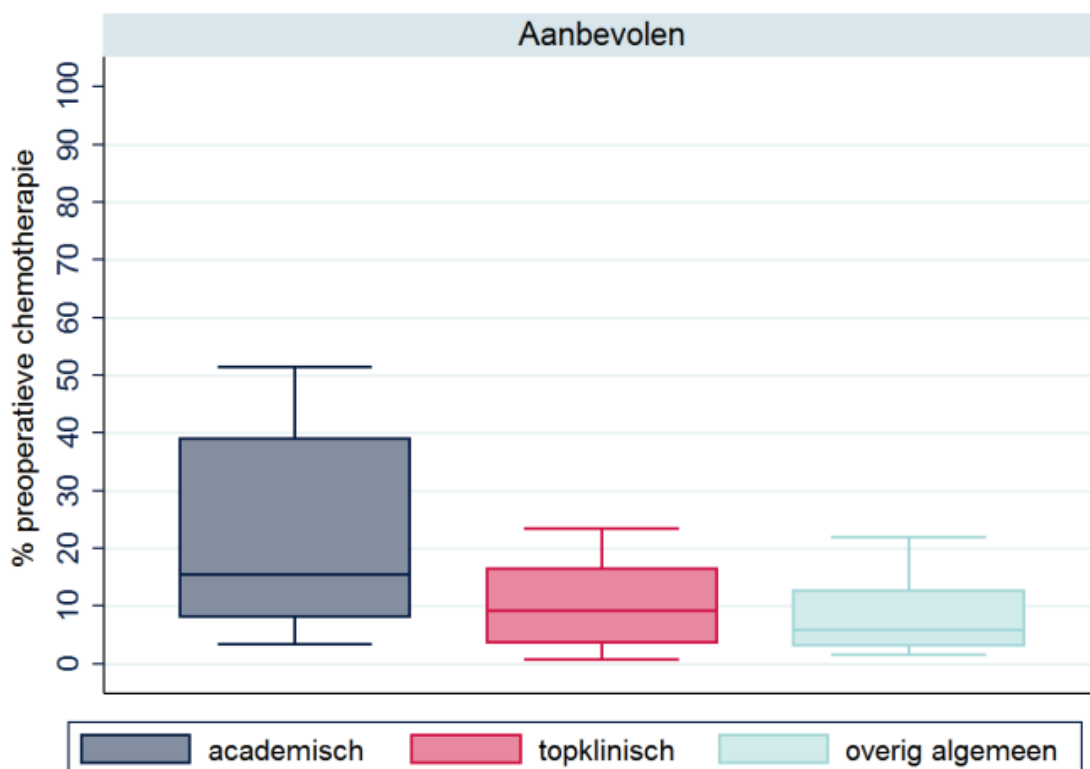
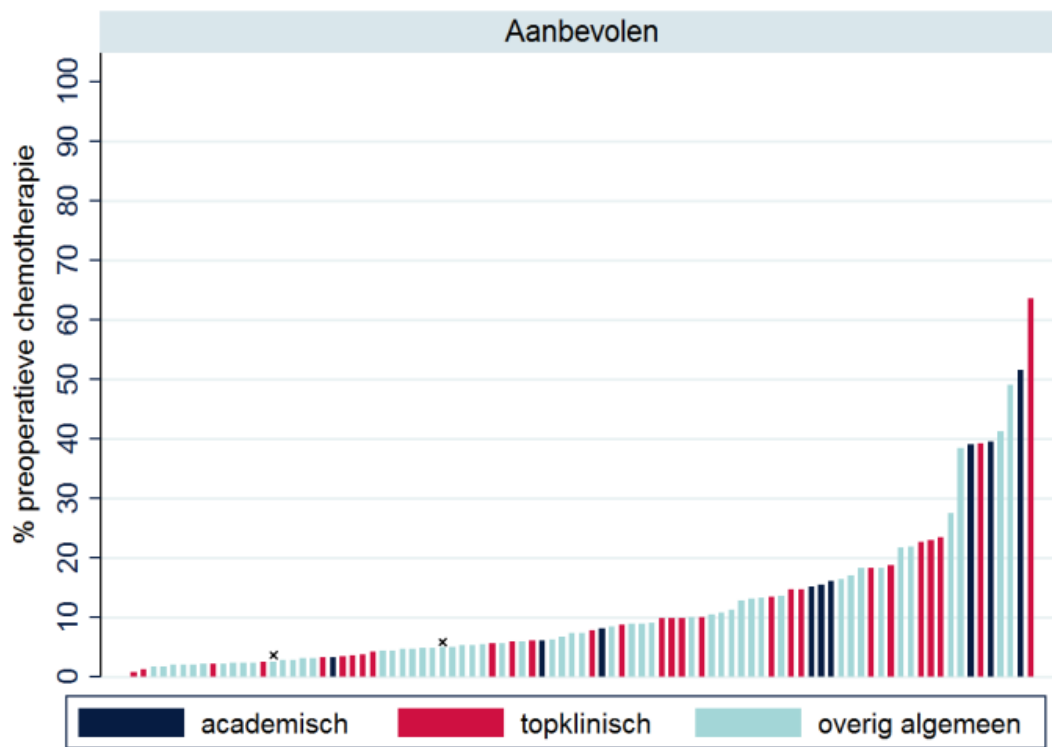
Vanwege het lage aantal patiënten dat preoperatieve chemotherapie kreeg in de subgroepen waar chemotherapie te overwegen valt en waar chemotherapie afgeraden is, zijn verdere analyses op ziekenhuisniveau voor deze subgroepen niet uitgevoerd. In de subgroep waar chemotherapie is aangeraden varieert het percentage patiënten dat preoperatieve chemotherapie kreeg tussen de ziekenhuizen, van minder dan 1% tot 64% (mediaan 7%) na correctie voor het aantal patiënten binnen deze subgroep per ziekenhuis en voor case mix, te weten: kalenderjaar, leeftijd en stadium (figuur 6a).

Variatie tussen soorten ziekenhuizen

In academische ziekenhuizen wordt significant vaker preoperatieve chemotherapie gegeven ($p=0,008$) (figuur 6b).

Figuur 6a en 6b. Het percentage patiënten met T2N0-2 mammacarcinoom waarbij chemotherapie preoperatief werd gegeven in de periode 2007-2012, per ziekenhuis en ziekenhuistype. Gecorrigeerd voor het aantal patiënten binnen deze subgroep per ziekenhuis en voor case mix: kalenderjaar, leeftijd en stadium. ($n=12.374$, 90 ziekenhuizen. De ziekenhuizen hadden gemiddeld 179 (SD: 124) patiënten < 70 jaar met T2N0-2 mammacarcinoom en in de periode 2007-2012). x: ziekenhuis met minder dan 50 patiënten

(zie volgende pagina)



Conclusie en beschouwing

In de subgroep waar chemotherapie aanbevolen is, werd 81% behandeld met chemotherapie in 2012. Er is in de loop van de periode 2007-2012 een stijgende lijn te zien in het aantal patiënten dat deze chemotherapie preoperatief kreeg. Dit komt overeen met de verandering in de richtlijn. In de richtlijn uit 2005 werd preoperatieve chemotherapie nog niet overwogen, de richtlijnen uit 2008 en 2012 geven aan dat dit wel te overwegen valt.

Er is variatie tussen de ziekenhuizen in het percentage patiënten dat behandeld is met preoperatieve chemotherapie, van minder dan 1% tot 64%. Deze variatie geeft de verdeeldheid over het nut van preoperatieve chemotherapie weer. Voorstanders geven aan dat door preoperatieve chemotherapie vaker borstsparend behandeld kan worden, en dat de respons op chemotherapie al voor de operatie te meten is zodat bij uitblijven van respons eerder geopereerd kan worden of een ander type chemotherapie gegeven kan worden. (Siesling et al. 2014) Qua overleving is er geen verschil of de chemotherapie preoperatief of adjuvant wordt gegeven. (Mauri et al. 2005, Bear et al. 2006).

5 Tot slot

In deze bijlage heeft u de uitgebreide resultaten van vier patiëntprofielen op het gebied van mammacarcinoom kunnen vernemen. De gehele studie betreft 14 patiëntprofielen voor vijf verschillende tumorsoorten. De uitgebreide algemene bevindingen en de conclusie kunt u lezen in het hoofdrapport. In het kort betreffen deze bevindingen dat er variatie is tussen ziekenhuizen in oncologische zorg bij bijna alle profielen van de vijf onderzochte tumorsoorten. Dit was deels ook te verwachten omdat er profielen zijn geselecteerd waar medisch specialisten veel variatie voorspelden. Verder zijn door het verschijnen van nieuwe richtlijnen de aanbevelingen voor veel profielen tijdens de periode 2007-2012 veranderd. Oncologie is een veld dat sterk in beweging is en er zullen waarschijnlijk ziekenhuizen zijn die vooruitlopend op een nieuwe richtlijn al hun behandelbeleid aanpassen en ziekenhuizen die daar langer mee wachten. Dit zou voor een deel de gevonden variatie kunnen verklaren. Wanneer de aanbevelingen in de periode 2007-2012 niet zijn veranderd en richtlijnen duidelijke aanbevelingen deden met een hoog bewijsniveau, is er meestal weinig variatie tussen ziekenhuizen te zien.

Referenties

Bear HD, Anderson S, Smith RE, Geyer CE, Mamounas EP, Fisher B, Brown AM, Robidoux A, Margolese R, Kahlenberg MS (2006). "Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27." *Journal of Clinical Oncology* 24(13): 2019-2027.

Borstkankervereniging Nederland. "Borstamputatie." Beschikbaar op: <http://www.borstkanker.nl/borstamputatie>

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2011). "Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials." *Lancet* 378(9804): 1707.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2005). "Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials." *Lancet* 365(9472): 1687-1717.

Integraal kankercentrum Nederland. "Incidentie borstkanker." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Incidentie_borstkanker/img534e819a612e4 .

Integraal kankercentrum Nederland. "Overleving borstkanker." beschikbaar op: http://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset_2/img53b1640264647 .

Integraal kankercentrum Nederland (2014). *Kankerzorg in beeld*. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht.

Jassem J (2000). "Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials." *Lancet* 355: 1757-1770.

Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005). "Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis." *Journal of the National Cancer Institute* 97(3): 188-194.

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (2005). *Landelijke richtlijn Mammacarcinoom*.

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (2008). *Landelijke richtlijn Mammacarcinoom*.

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (2012). *Landelijke richtlijn Mammacarcinoom*.

Oncoline. "Richtlijnen voor oncologische zorg." beschikbaar op: <http://www.oncoline.nl/index.php> .

Siesling S, van der Heijden-van der Loo M, Tjan-Heijnen VCG, van de Velde CJH, Maduro JH, Westenend PJ (2014). *Mammacarcinoom. Kankerzorg in beeld*. Siesling S., Sonke G., De Raaf A., Jansen M. Utrecht, IKNL.

UICC (2009). TNM Classification of malignant tumors, seventh edition. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. Sussex.