

DBCG

DANISH BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP
INFORMATIONSBLAG NR 39
AUGUST 2007

Formandsberetning 2006-7.....	2
Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til protokoller i 2006.	5
Web-baseret indberetning	16
Kvalitetsindikatorer og akkrediterings standarder	17
Genoptræning af brystopererede.....	20
Referat fra DBCG-seminar.....	25
Nye retningslinier for medicinsk adjuverende behandling.	28
Nye skemaer vedr. epidemiologiske data og co-morbiditet.....	35
Primær endokrin behandling. Forslag til et randomiseret forsøg fra de videnskabelige udvalg og FU.....	36
Profiler af genekspression som prædikator af over- og underbehandling af brystkræftpatienter	38
Knogletab forårsaget af behandling med aromatasehæmmere.....	40
Brug og diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i Danmark.	45
National screening i Danmark af BRCA1 og BRCA2 genmutationsbærere med MR-scanning af brystet kontra klinisk mammografi.	53

Formandsberetning 2006-7

Peer Christiansen

Når der skal gøres status over DBCG's aktiviteter for året 2006, er der som sædvanligt mange emner, der kunne være relevante at trække frem, men tiden tillader ikke, at det hele kommer med. Det jeg kommer ind på her er mit valg, og der vil sikkert være emner, som I føler burde have været omtalt, som ikke er med. Jeg tror dog, at de væsentligste aktiviteter vil blive dækket af denne beretning og af det efterfølgende meget varierende program.

Der foregår kontinuerligt et stort arbejde med at opdatere og ajourføre DBCG's retningslinier, og ser man på DBCG's hjemmeside, vil det fremgå, at mange kapitler har gennemgået mindre eller større revisioner i 2006. En del heraf blev præsenteret på forrige repræsentantskabsmøde. Det drejer sig bl.a. om ændringer i det kirurgiske afsnit herunder sentinel node delen og et helt nyt kapitel om LCIS. I løbet af året er derudover foretaget revision af kapitlerne om strålebehandling, genetisk udredning og patologiprocedurer, og lige op til dette møde er der lagt helt nye medicinske retningslinier ud på hjemmesiden. Disse vil blive gennemgået udførligt senere i dag. Det er et imponerende arbejde, der er udført, og jeg synes med rette, at vi kan være tilfredse og stolte over, at vi har en organisation, der er i stand til at på så fornem vis, at levere det nødvendig evidensbaserede grundlag for behandlingen af patienter med brystkræft.

I modsætning til det forrige år, har 2006 ikke budt på de helt store videnskabelige gennembrud indenfor brystkræftområdet. DBCG har dog været grundlag for flere videnskabelige publikationer, hvoraf opgørelsen af DBCG 89B protokollen publiceret i *J Clinical Oncology* nok er den vigtigste. Den viste, at kastration og kemoterapi er ligeværdige som adjuverende behandling ved præmenopausale patienter med hormonfølsomme tumorer, et resultat, der dog ikke har fået den store impact på den aktuelle behandlingsstrategi, idet andre behandlingsregimer i mellemtiden har taget over. Selvom publikationerne fra DBCG måske ikke har fyldt helt så meget i 2006 og nok heller ikke kommer til det i 2007, så er det ikke et udtryk for, at aktiviteten er droslet ned. Tværtimod arbejdes der meget intenst på en række arbejder, der skal udkomme i forbindelse med DBCG's jubilæumsmøde i 2008, og hvor deadline for manuskripterne til et særnummer af *Acta Oncologica* er juli dette år, som de mange af jer, der er medforfattere, selvfølgelig er helt klar over.

Økonomi har været et emne, der har fyldt meget i det forløbne år, og det vil jeg gerne dvæle lidt ved her. DBCG er en ikke helt lille organisation, og vores daglige drift kræver ret betydelige midler. Som det fremgår, udgør det årlige budget godt fire en halv mio. kroner, og størstedelen af dette går til aflønning af den faste stab bestående af 3 statistikere, 5 databasesekretærer og en datamanager. Finansieringen har fra 1982 hvilet på en aftale, der blev indgået mellem Sundhedsstyrelsen, Indenrigsministeriet og Undervisningsministeriet. Ifølge den er DBCG formelt underlagt Rigshospitalet, men økonomisk uafhængig heraf, idet vi fra sygehuskommunerne har modtaget et fast beløb per nyregistreret patient - senest godt tolv hundrede kroner. Denne aftale er desværre ophørt med udgangen af 2006. Vi skal nu på linie med de øvrige DMCG-ere fremover overvejende finansieres via de såkaldte *Puljemidler til styrkelse af infrastruktur for klinisk kræftforskning*. Som det vil være jer bekendt, har det imidlertid vist sig særdeles vanskeligt at få adgang til de afsatte midler. Første ansøgningsrunde, som var i sommeren 2006, var præget af stor usikkerhed fra alle sider, og på baggrund af de indkomne ansøgninger fandt man det ikke muligt at fordele midlerne, hvorfor man i stedet valgte, at lade processen gå om. Den næste ansøgning blev afleveret 8. december, og man er formentlig nu ved at gennemgå ansøgningerne hos de bevilgende myndigheder. Vi har dog sikret os, efter en henvendelse til Indenrigs- og Sundhedsministeriet, at vi

kan fortsætte driften som hidtil frem til 1. april, idet vi har fået en speciel bevilling svarende til vores hidtidige månedlige budget på ca. 350.000 kr.

I den ansøgning, som vi har liggende til vurdering, har vi opstillet et budget efter retningslinier, der var udarbejdet specifikt til dette formål, og som gælder for alle ansøgere. I det indgår nogle opgaver, som ikke tidligere var omfattet. Det drejer sig bl.a. specifikt om varetagelse af genetisk udredning og kontrol samt frikøb til udarbejdelse af videnskabelige protokoller og retningslinier. Det sidste har der været stigende behov for i de seneste år, hvor arbejdsbyrden til den form for aktivitet har været stærkt stigende i og med, at vi bl.a. har intensiveret arbejdet med at ajourføre og udvide vore retningslinier, ligesom arbejdet med at skrive nye videnskabelige protokoller og redegørelser til Kræftstyregruppen og andre centrale instanser, har lagt beslag på flere kollegers fritid. Som noget nyt beregnes et overhead til øvrige administrative opgaver, og hvorfra vores andel til DMCG.dk skal trækkes. Som hidtil er der lavet en aftale om, at Righospitalet dækker vore udgifter til husleje. Den del af aktiviteten, der vedrører den kommende kvalitetsdatabase, og som er på 450.000 kr., dækkes separat fra regionerne via *Sygehusejernes fælles pulje for kliniske kvalitetsdatabaser*. Ansøgningen til Indenrigs- og Sundhedsministeriet udgør herefter i alt godt 5 mio. kr. årligt i de kommende to år. Vi håber, at denne ansøgning bliver imødekommet, og vi ser frem til at få en snarlig afklaring af vores økonomi foreløbigt et par år frem i tiden.

I 2006 har DBCG været engageret i forskellige aktiviteter, der bl.a. skal gøre den eksisterende organisation, der er bygget op omkring en forskningsdatabase, lidt bredere, hvilket betyder, at vi også skal rumme en kvalitetsregistrering. Sidste år redegjorde vi for arbejdet med kvalitetsindikatorerne, og i det forløbne år er vi kommet et skridt videre og er meget tæt på at have kvalitetsdatabasen på plads. Arbejdet hermed har vi udført i samarbejde med Kompetencecenter Nord, som DBCG formelt hører under, selvom vi faktisk har fået status som et selvstændigt kompetence-subcenter.

Kvalitetsregistreringen af brystkræftbehandlingen er blevet os pålagt fra sygehusejerne, og det kan opfattes som et nødvendigt redskab for den akkreditering, som vi står overfor at skulle gennemgå. I løbet af 2006 har vi da også sideløbende, sammen med bl.a. Institut for Kvalitet og Akkreditering i Sundhedsvæsnet (IKAS), arbejdet på at beskrive standarder for brystkræftbehandlingen, som skal danne baggrund for akkrediteringsprocessen. Som det fremgår af dagsordenen for dette møde, vil vi i løbet af dagen redegøre nærmere for disse emner.

Vi står nu ved begyndelsen af et år, hvor vi er stillet i udsigt, at vi når et mål, som vi længe har stræbt efter i DBCG. Her tænker jeg selvfølgelig på mammografiscreening, som med udgangen af året skulle være implementeret i alle regioner. Det er DBCG's overbevisning, at det vil få afgørende indflydelse på resultaterne af behandlingen af brystkræft, at der fremover vil være en stor gruppe af patienter, der bliver diagnosticeret tidligere, hvorfor mindre mutilerende og traumatiserende behandling og bedre overlevelse må forventes.

Nu håber vi blot, at de nye regioner har den fornødne kapacitet til at løfte opgaven. Desværre er der fortsat områder, hvor planerne for implementering endnu ikke er særligt detaljerede, og hvor man må frygte, at det bliver svært at nå det indenfor tidsfristen. Der er med rette bekymring for, at antallet af radiologer og radiografer bliver en limiterende faktor, men som kirurg må jeg også sige, at det også virker foruroligende, at der endnu ikke er planer for, hvordan man har tænkt sig, at vi får den fornødne kapacitet til dels at behandle de op mod 50% flere patienter, som screeningen medfører i de første år, og dels til de væsentligt flere operative diagnostiske indgreb i årene herefter.

Endelig hører det også med i billedet, at screeningen medfører et øget behov for onkologisk behandling ikke mindst strålebehandling til patienter efter brystbevarende kirurgi. Heller ikke på dette område foreligger der tilstrækkelige planer i alle regioner. Jeg ved godt, at meget kan nås i løbet af et år, men hvis ikke planerne snart præsenteres, virker det lidet sandsynligt, at man vil kunne nå det i løbet af 2007.

Med disse ord vil jeg afslutte beretningen og ønske alle et godt år 2007.

Status for registrering i dbcg-databasen og allokering til protokoller i 2006.

S. Møller, cand.stat.

Status for DBCGs registreringer for patienter opereret i 2006 er opgjort pr 1. juni 2007. Der var på det tidspunkt registreret 3.723 patienter. I det følgende angives fordelingerne af patienternes prognostiske faktorer, samt allokering til operationstype og postoperativ behandling.

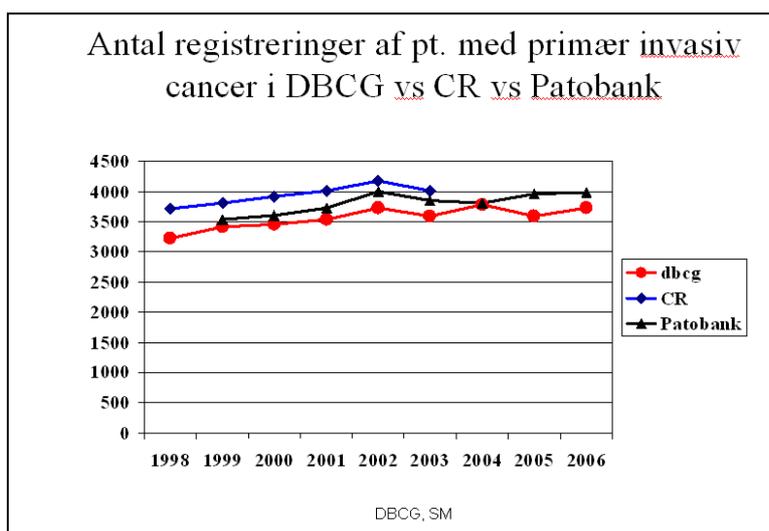
Dataoplysninger for patienter opereret før 2006 er også opdateret pr 1.6.2007, og resultaterne for 1999 til 2006 er sammenlignet for at undersøge, om der er sket ændringer af fordelingerne i løbet af denne tidsperiode.

Registrering af nye patienter i 2006.

Antallet af nye indberetninger har været svagt stigende over årene indtil 2002, fra 3400 i 1999 til 3700 i 2002, men har fra 2002 til 2006 været nogenlunde konstant. Vi ved at der mangler indberetninger til DBCG, og registreringerne i DBCG blev for 2004 opdateret med oplysninger fra Patobanken. En ny sammenkøring mellem DBCG og Patobanken for perioden 1.1.2005-1.10.2006 viste samme billede som i 2004. Pr 1.1.2007 manglede der indberetninger af 11.4% af patienterne. Manglerne skyldes for en stor del forsinkelser i indsendelser af skemaer, idet der for de seneste 6 måneder manglede 12-18% , mens der for de første 6 måneder manglede 6-8%. Der var desuden en tydelig aldersforskel, idet der manglede henholdsvis 23%, 14% og 11% blandt patienter i aldersgrupperne: over 80 år gamle, 75-79, og 70-74 år, men kun 7-9% blandt de øvrige aldersgrupper. Skemaerne kommer dog efterhånden ind, således at der totalt i databasen mangler ca. 7% af brystkræftpatienterne, og det er overvejende patienter, der alene får foretaget en biopsi, eller patienter som dør indenfor kort tid efter operation.

Figur 1 viser antal indberetninger ifølge DBCG (opgjort pr 1.6.2007), Cancerregisteret (opgjort 1.1.2004) og Patobanken (opgjort pr 1.10.2006).

Figur 1



DBCG arbejder på at indføre mulighed for online indtastning til databasen. Vi planlægger at starte med de kirurgiske data på mamma- og patologiskemaerne, med afprøvning af pilotprojekt i efteråret 2007. Med online indtastning burde problemet med forsinket indberetning blive væsentlig mindre.

Antal pr år og protokol-serie ses i tabel 1a og 1b

Tabel 1a. Antal registreringer fordelt på 89-99-01-04 protokol-serier (1990-2000)

Protokol	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
89-protokol	2396 100%	2713 100%	3048 100%	2801 100%	2896 100%	2957 100%	3113 100%	3158 100%	2920 91%	1049 30%	500 14%
99-protokol									304 9%	2363 70%	2958 86%
01-protokol											
04-Protocol											
Sum	2396	2713	3048	2801	2896	2957	3113	3158	3224	3412	3458

Tabel 1b. Antal registreringer fordelt på 89-99-01-04 protokol-serier (2000-2006)

Protokol	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
89-protokol	500 14%	39 1%					
99-protokol	2958 86%	3495 98,5%	591 16%				
01-protokol			3132 84%	3585 100%	298 8%		
04-Protocol					3485 92%	3593 100%	3723 100%
Sum	3458	3534	3723	3585	3783	3593	3723

I de følgende tabeller vises fordelingen af patienternes karakteristika, samt deres behandling for årene 1999-2006. Fordelingerne for årene 1989-1999 er vist i de tidligere informationsblade (se nr. 36 for 2003 opgørelsen).

Fordelingen på protokoller i 2006

Fordelingen af allokering til protokollerne har været ret konstant siden 2002 efter de forskydninger, der skete ved indførelsen af nye kriterier i 1999 for definition af henholdsvis lavrisiko og højrisko patienter. I 2006 er andelen af patienter i lavrisikogruppen 17%, andelen af højriskopatienter, der kom i henholdsvis protokol B, C og D, er 12%, 35% og 11%, mens andelen af patienter, der ikke kom i protokol er 25%. Tallene for 2004 er pga. rettelserne via Patobanken lidt anderledes, idet der er flere patienter udenfor protokol, idet der er registreret flere med kun biopsi. Se tabel 2, 3 og 5.

Tabel 2

Antal patienter allokeret til DBCG-protokollerne i årene 1999-2005

Protokol	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Udenfor protokol	1117 33%	1146 33%	1061 30%	918 24%	835 23%	1098 29%	864 24%	913 25%
A	778 23%	590 17%	536 15%	547 15%	585 16%	567 15%	554 15%	624 17%
B	281 8%	286 8%	446 13%	528 14%	519 14%	543 14%	507 14%	460 12%
C	788 23%	915 26%	1022 29%	1253 34%	1196 33%	1160 31%	1264 35%	1314 35%
D	250 7%	208 6%	186 5%	191 5%	152 4%	396 10%	402 11%	408 11%
E	177 5%	212 6%	232 7%	285 8%	296 8%	18 0,5%		
F TAX 315	18 1%	98 3%	40 1%					

Tabel 3

Antal patienter allokeret til protokollerne i 2006

Protokol	Kriterier	Medicinsk Efterbehandling	Antal patienter (n=3723)
Ikke i protokol			913 (25%)
DBCG A	lavrisiko	Ingen	624 (17%)
DBCG B	Pre, R+/R?	CEF + TAM	460 (12%)
DBCG C	Post, R+/R? (FEM 345 (FACE	TAM TAM/ FEM TAM /ARI	1314 (35%) n= 16) n= 22)
DBCG D	Pre , R- eller Post , <70 år, R- (NICE	CEF Neoadj KT	408 (11%) n=68)

25% af patienterne blev behandlet udenfor DBCG-protokollene. Tabel 4 viser årsagerne til at de ikke kunne blive allokeret til en DBCG-protokol. Der kan angives flere årsager, derfor er antal angivne årsager større end antallet af patienter. Den hyppigste årsag er kontraindikation (f.eks. alder), dernæst at patienten ikke kunne opereres ifølge DBCG's retningslinier, at der var fejlbehandling/fejlklassificering til adjuverende behandling, bilateral brystkræft, eller at patienten har tidligere malign sygdom.

Tabel 4
Årsager til ikke protokol i 2006

Årsag	Antal	Andel af 913 patienter
Fjernmetastaser	81	8.7%
Tidligere malign sygdom	86	9.2%
Sarkom / phylloides	1	
Bilateral	112	12.0%
Kontraindikation (f.eks. alder)	292	31.4%
Teknisk inoperabel	94	10.1%
Ikke opereret ifølge DBCG retningslinier	268	28.8%
Andet	11	1.2%
Død inden 4 uger efter operation	9	1.0%

Fordelingen af operationstypen ses i tabel 5. Andelen af lumpektomerede patienter er stigende, fra 23% i 1999 til 47% i 2006. Andelen af mastektomerede er tilsvarende faldet fra ca. 72% i 1999 til 43% i 2006. Andelen af patienter, der kun får en biopsi, har i årene 1999-2003 været 3-4%, men er stigende til 8-10% i 2004-2006, hvilket dog skyldes den ændrede indberetningsmetode, pga. de ekstra indberetninger via Patobanken.

Tabel 5
Fordeling af operationstype pr år 1999-2006

Operationstype	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Mastektomi	2445 72%	2392 69%	2248 64%	2171 58%	2014 56%	1789 47%	1643 46%	1619 43%
Lumpektomi	800 23%	866 25%	1104 31%	1341 36%	1390 39%	1557 41%	11631 45%	1768 47%
Lump.efterfulgt af mastektomi	48 1%	55 2%	58 2%	69 2%	50 1.4%	50 1.3%	49 1.4%	53 1.4%
Kun biopsi	119 4%	145 4%	124 3%	142 4%	131 4%	387 10%	270 8%	283 8%
Total	3412	3458	3534	3723	3585	3783	3593	3723

Sentinel node metoden er blevet indført i løbet af perioden 2002-2004. Fra 2002 til 2006 er andelen af operationer med Sentinel node teknikken steget fra 24% til 66%. Se tabel 6.

Tabel 6
Operationer med anvendelse af Sentinel node metode pr år

SN-metode	2002	2003	2004	2005	2006
Ja	901 24.2%	1333 37.2%	1733 45.8%	2083 58.0%	2473 66.4%
Total	3723	3585	3783	3593	3723

Andelen af postmenopausale patienter har i fra 1990 til 1998 været stigende fra 71% til 76%. Fra 1998 til 2001 registrerede man 3 grupper: pre-, peri- og post. Gruppen af peri + post menopausale var 77%-78%.

Siden 1.3.2002 er indberetningskemaet ændret, idet der ikke skelnes mellem pre- og peri-menopausale. Fordelingen af menopausestatus har for 2002-2006 været ret konstant, med 25-23% premenopausale patienter. Når andelen er svagt faldene skyldes det igen den ændrede indberetning, hvor der via Patobanken indberettes lidt flere gamle patienter. Se tabel 7

Tabel 7

Menopausestatus registreret efter 1.3.2002

Menopausestatus	2002	2003	2004	2005	2006
Menostasi < 12 mdr. (pre)	855 23%	820 23%	848 22%	816 23%	811 22%
Menostasi > = 12 mdr. (post)	2594 70%	2484 69%	2744 73%	2625 73%	2788 75%
Bilateral oforektomi (post)	74 2%	63 2%	50 1%	40 1%	32 1%
Hysterectomi eller cyklisk hormonbehandling < 55 år (pre)	81 2%	80 2%	62 2%	37 1%	32 1%
Hysterectomi eller cyklisk hormonbehandling > =55 år (post)	114 3%	138 4%	79 2%	75 2%	60 2%
Total	3723	3585	3783	3593	3723

Aldersfordelingen ses i tabel 8.

Andelen af patienter på 60-69 år er stigende fra 24-25% i perioden 1999-2002 til 29% i 2006, mens andelen af 50-59 årige er faldet fra 27-28% til 24% i 2006 og andelen af 40-49 årige faldt fra 15-16% til 13%. Denne udvikling skal dog også ses i sammenhæng med aldersfordelingen i hele befolkningen

Tabel 8

Aldersfordeling pr år

Alder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
00-17	0 0%	1 0%	1 0%	1 0%	0 0%	0 0%	1 1%	0 0%
18-39	162 4.8%	133 3.9%	172 4.9%	166 4.5%	165 4.6%	155 4.1%	164 4.6%	146 3.9%
40-49	512 15%	533 15%	556 16%	571 15%	513 14%	534 14%	525 15%	494 13%
50-59	931 27%	965 28%	939 27%	1012 27%	1004 28%	993 26%	891 25%	891 24%
60-69	807 24%	787 23%	845 24%	933 25%	937 26%	963 25%	975 27%	1083 29%
>=70	1000 29%	1039 30%	1021 29%	1040 28%	966 27%	1138 30%	1037 29%	1109 30%
Total	3412	3458	3534	3723	3585	3783	3593	3723

Fordelingen af tumorstørrelse ses i tabel 9.

Tumorstørrelsen er faldet set i det lange forløb fra 1990 til 2006. men der er kun små ændringer fra 1999 til 2006. Andelen med uoplyst diameter er højere fra 2004 pga. den øgede opmærksomhed på at få indberette alle patienter, også de der kun får foretaget en biopsi.

Tabel 9

Fordeling af tumors største diameter pr år

Tumors størrelse	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
0-20	1789 52%	1758 51%	1880 53%	1977 53%	1916 53%	1898 50%	1836 51%	1929 52%
21-50	1337 39%	1331 39%	1344 38%	1419 38%	1372 38%	1348 36%	1312 37%	1344 36%
>50	136 4%	177 5%	152 4%	158 4%	150 4%	126 3%	152 4%	135 4%
Uoplyst	150 4%	192 6%	158 4%	169 5%	147 4%	411 11%	293 8%	315 8%
Total	3412	3458	3534	3723	3585	3783	3593	3723

Fordelingen af who-diagnoser ses i tabel 11.

Der er ikke sket nogen ændring i fordelingerne, der har alle årene været 75-77% invasive ductale, 10-12% invasive lobulære, 7-8 % andre invasive carsinomer og 3-5% andet/ukendt. Dog er forholdet lobulære vs. ductale svagt faldende fra 2002 til 2005. Andelen med uoplyst er ligesom for de øvrige parametre høj efter 2004 pga. de ekstra indberettede patienter.

Tabel 11

Who-diagnoser

WHO diagnoser	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Duktal	2651 78%	2605 75%	2773 78%	2855 77%	2774 77%	2755 73%	2696 75%	2795 75%
Lobulær	372 11%	445 13%	399 11%	463 12%	407 11%	366 10%	348 10%	363 10%
Andet	267 8%	264 8%	232 7%	258 7%	274 8%	266 7%	266 7%	265 7%
Ukendt	122 4%	144 4%	130 4%	147 4%	130 4%	396 10%	283 8%	300 8%
Total	3412	3458	3534	3723	3585	3783	3593	3723

Malignitetsgraden er bestemt for de invasive ductale tumorer. Der er 2795 patienter med denne diagnose i 2006. Fordelingen har været meget konstant siden 2002. Andelen af grad I er 27-28%, grad II er steget lidt fra 43 % til 44-45% og andelen af grad III ligger på 25-27 %. Andelen af uoplyste er ca. 2 % i hele perioden 2002-2006.

Tabel 12

Fordeling af malignitetsgrad I-III for invasiv ductal tumor pr år

Malignitets Grad	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
1	864 33%	765 29%	884 32%	819 29%	787 28%	749 27%	740 27%	776 28%
2	1091 41%	1109 43%	1164 42%	1228 43%	1247 45%	1231 45%	1183 44%	1258 45%
3	613 23%	642 25%	666 24%	754 26%	701 25%	725 26%	724 27%	705 25%
Uoplyst	83 3%	89 3%	59 2%	54 2%	39 1%	50 2%	49 2%	56 2%
Total	2651	2605	2773	2855	2774	2755	2696	2795

Andelen af patienter med uoplyst receptorstatus er i løbet af perioden 1999-2003 faldet til 4%, men er efter 2004 igen steget, og er 7.7% for 2006. Andelen af receptor negative har været konstant i perioden fra 2001 til 2006.

Tabel 13

Fordeling af receptorstatus pr år

Receptor Status	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Neg	678 20%	675 20%	612 17%	664 18%	649 18%	615 16%	605 17%	622 17%
Pos	2417 71%	2580 75%	2752 78%	2881 77%	2796 78%	2768 73%	2710 75%	2816 76%
Uopl	317 9%	203 6%	170 5%	178 5%	140 4%	400 11%	278 8%	285 7%
Total	3412	3458	3534	3723	3577	3783	3593	3723

Antallet af udtagne lymfeknuder er opgjort for de patienter, der har fået foretaget mastektomi eller lumpektomi. Andelen af tilfælde hvor der er udtaget 10 eller flere lymfeknuder, er fra 1999 til 2006 faldet fra 82% til 49%, mens andelen af operationer hvor der er udtaget ≤ 3 lymfeknuder, er steget fra 8% til 39%. Andelen af operationer med 4-9 lymfeknuder udtaget er i samme tidsrum steget fra 10% til 12%. Se tabel 14.

Tabel 14

Antal udtagne lymfeknuder pr år

Antal udtagne lymfeknuder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<3	253 8%	227 7%	361 11%	554 15%	673 20%	854 25%	1019 31%	1328 39%
4-9	343 10%	301 9%	298 9%	366 10%	434 13%	432 13%	410 12%	407 12%
>10	2699 82%	2785 84%	2752 81%	2657 74%	2341 68%	2103 62%	1880 57%	1691 49%
Total	3295	3313	3411	3577	3448	3389	3309	3426

Ændringen i fordelingen skyldes, at Sentinel node teknikken er blevet indført i løbet af perioden 2002 til 2004. For de operationer, hvor der ikke er anvendt Sentinel node er fordelingen af udtagne lymfeknuder mere ensartet, men der dog også for disse operationer en tendens til, at der oftere udtages 3 eller færre lymfeknuder, stigende fra 8% til 15% i 2006, og andelen med 10 eller flere fjernede lymfeknuder er faldet fra 82-84% til 78%, se tabel 15

Tabel 15

Antal udtagne lymfeknuder for operationer uden anvendelse af SN pr år

Antal udtagne lymfeknuder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
=<3	253 8%	227 7%	361 11%	232 9%	184 9%	172 10%	147 12%	140 15%
4-9	343 10%	301 9%	297 9%	210 8%	165 8%	122 7%	74 6%	69 7%
>10	2699 82%	2784 84%	2751 80%	2235 84%	1768 83%	1366 82%	1018 82%	753 78%
Total	3295	3312	3409	2677	2117	1660	1239	962

For operationer med anvendelse af SN har man i et stigende antal af tilfældene (i 2006: 48%) kunnet nøjes med at fjerne <=3 lymfeknuder. Se tabel 16.

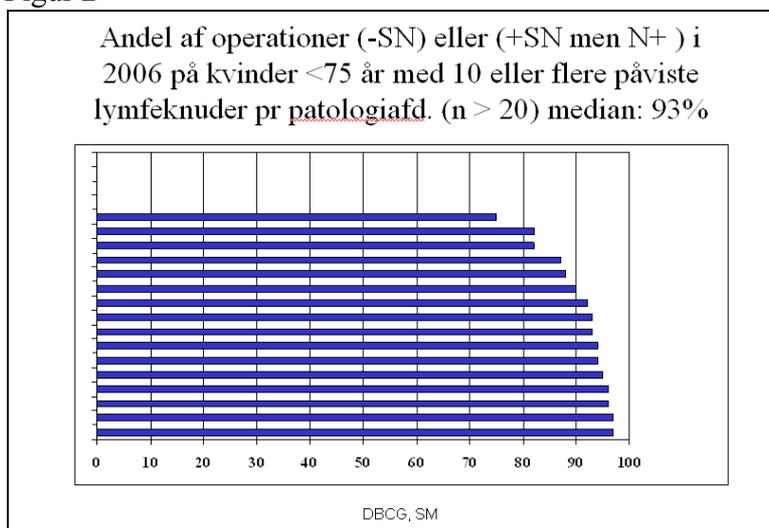
Tabel 16

Antal udtagne lymfeknuder for operationer med anvendelse af SN pr år

Antal udtagne lymfeknuder	2002	2003	2004	2005	2006
=<3	322 36%	489 37%	682 39%	872 42%	1188 48%
4-9	156 17%	269 20%	310 18%	336 16%	338 14%
>=10	422 46%	573 43%	737 43%	862 41%	938 38%
Total	900	1331	1729	2070	2464

For de patienter, hvor der ikke anvendes SN eller hvor der er anvendt SN og patienten er node positive, bør der udtages >= 10 lymfeknuder. Figur 2 viser andelen af operationer indenfor hver af de 16 kirurgiske afdelinger, hvor dette er opfyldt.

Figur 2



Tabel 17 viser fordelingen af antal positive lymfeknuder, for de patienter, hvor der er udtaget lymfeknuder. Fordelingen er meget konstant i perioden 2002-2006. Andelen af patienter, der er node negative er på 51-52%, andelen af patienter, hvor der findes 1-3 positive lymfeknuder er 30-32%, mens andelen med >=4 positive lymfeknuder er faldet fra 18-19% til 17% i 2006.

Tabel 17

Antal positive lymfeknuder pr år

Antal Positive Lymfeknuder	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
0	1901 58%	1797 54%	1891 55%	1824 51%	1762 51%	1733 51%	1698 51%	1794 52%
<1-3	799 24%	930 28%	913 27%	1068 30%	1054 31%	1041 31%	1046 32%	1047 31%
>=4	595 18%	586 18%	607 18%	685 19%	632 18%	617 18%	574 17%	590 17%
Total	3295	3313	3411	3577	3448	3391	3318	3431

Andelen af node negative patienter er forskellig ved operationer med SN-teknik versus operationer uden SN-teknik. Der er ca 60% node negative blandt de patienter, hvor der er anvendt SN-teknik, men kun 32% node negative blandt patienter, hvor man ikke anvender SN teknik. Denne procentdel er faldet væsentligt fra begyndelsen af perioden: fra 49% i 2002 til 32% i 2006. Se tabel 17a og 17b

Tabel 17a

Antal positive lymfeknuder ved operationer med anvendelse af SN pr år

Antal Positive lymfeknuder	2002	2003	2004	2005	2006
0	512 57%	766 58%	1008 58%	1223 59%	1492 60%
<1-3	322 36%	477 36%	606 35%	696 33%	776 31%
>=4	66 7%	88 7%	116 7%	159 8%	201 8%
Total	900	1331	1730	2078	2469

Tabel 17b

Antal positive lymfeknuder ved operationer uden anvendelse af SN pr år

Antal Positive lymfeknuder	2002	2003	2004	2005	2006
0	1312 49%	996 47%	725 44%	475 38%	302 32%
<1-3	746 28%	577 27%	435 26%	350 28%	271 28%
>=4	619 23%	544 26%	501 30%	415 33%	389 40%
Total	2677	2117	1661	1240	962

For alle patienter, uanset operationsmetode, er der sket en stigning i andelen af node positive fra perioden før 2002 til efter 2002. Stigningen ligger i gruppen af patienter med 1-3 positive lymfeknuder, og kunne skyldes en bedre teknik til at finde metastaser, tabel 18 viser hvor mange patienter med 1-3 positive lymfeknuder, som kun havde mikrometastaser. Andelen er steget fra 17% til 26% fra 1999 til 2002, og har fra 2002 til 2006 ligget temmelig konstant på 26-29%. For patienter med ≥ 4 positive lymfeknuder er andelen der kun har mikrometastaser mindre end 1%.

Tabel 18

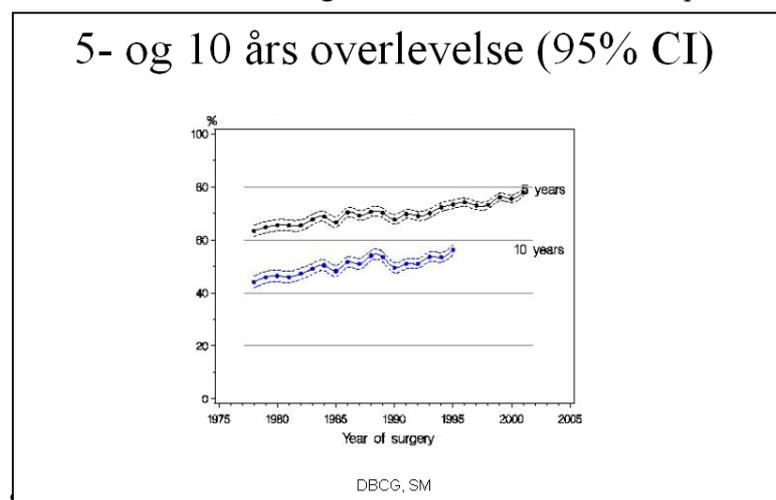
Kun mikrometastaser blandt patienter med 1-3 positive lymfeknuder

Mikro metastaser	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Nej /uoplyst	666 83%	759 82%	713 78%	786 74%	746 71%	775 74%	766 74%	768 73%
Ja	133 17%	171 18%	200 22%	282 26%	308 29%	266 26%	279 27%	278 27%
Total	799	930	913	1068	1054	1041	1045	1046

Den sidste figur viser 5- og 10-års overlevelsen for brystkræftpatienter beregnet på grundlag af alle patienter registreret i DBCG's database uanset deres karakteristika ved diagnosen og den efterfølgende behandling. Tids-aksen er årstal for operationen. Figuren illustrerer den stadig forbedrede overlevelse i hele perioden.

Figur 3

Den observerede 5 års og 10 års overlevelse baseret på DBCG data



Web-baseret indberetning

Martin Larsen, Susanne Møller og Peer Christiansen.

DBCG har gennem det sidste års tid vurderet mulighederne for at erstatte indberetning af data på papirskemaer med en web-baseret indberetning.

UNIC, som er vært for DBCG's database, har i efteråret 2006 udarbejdet et forslag til web-baseret indberetning af mamma/patologiskemaernes kirurgiske data. Dette forslag er herefter videreudviklet af DBCG (Martin Larsen og Susanne Møller) til en kørende prototype af web-programmet. Denne blev demonstreret på Repræsentantskabsmødet 15. januar 2007 af Peer Christiansen.

Web-programmet havde på sin daværende form behov for væsentlige justeringer.

Efter aftale med kirurgisk udvalg, er programmet til web-indberetning efterfølgende blevet videreudviklet. Denne programudvikling er nødvendig for at opfylde lovgivningskrav til datasikkerhed, samt opnå en selvforklarende web-grænseflade der ligner de kendte papirskemaer så meget som muligt.

Det er planen, på forsøgsbasis, at starte web-baseret indberetning af de kirurgiske data fra kirurgisk afdeling i Århus, efteråret 2007. På basis af erfaringerne fra dette forsøg, vil der herefter blive taget stilling til deltagelse af de øvrige kirurgiske afdelinger.

Der arbejdes i øjeblikket også på en elektronisk indberetning via patoregistret, af de histopatologiske data.

Kvalitetsindikatorer og akkrediterings standarder

Peer Christiansen, Susanne Møller

Som led i den akkrediteringsproces, der er sat i gang i det danske sundhedssystem (Den Danske Kvalitetsmodel) og som indledtes med det arbejde, der har ført til beskrivelse af kliniske kvalitetsindikatorer for brystkræft (Indikatorrapporten fra 2005), er DBCG blevet anmodet om sammen med Institut for Akkreditering i Sundhedsvæsenet (IKAS) at udarbejde beskrivelse af sygdomsspecifik forløbsstandard for brystkræft.

Brystkræft er udvalgt som et af 11 sygdomsspecifikke områder, der skal underkastes akkreditering i første omgang. Akkrediteringsprocessen skal gennemføres over en 3 årig periode, og det forventes at første runde gennemføres i 2008. Akkrediteringen skal foretages på baggrund af de indikatorer, der indgår i den sygdomsspecifikke forløbsstandard, og den er opbygget omkring de tidligere beskrevne 11 kvalitetsindikatorer suppleret med bl.a. ventetidsindikatorer.

Et væsentligt element i akkrediteringsprocessen bliver den kommende kvalitetsdatabase, hvorfra rapporterne sammen med data fra det patientadministrative system vil danne grundlag for den nødvendige dokumentation. Kvalitetsdatabasen, som DBCG sammen med Kompetencecenter Nord er i færd med at opbygge, forventes implementeret i løbet af 2007.

Detaljer fremgår af slides 1-13.

Slide 1

Den Danske Kvalitetsmodel for Sundhedsvæsenet

- Aftale indgået i 2002 mellem:
 - Sundhedsstyrelsen
 - Indenrigs- og Sundhedsministeriet
 - Amtsrådsforeningen
 - H:S
- Udvikling af DDKM: Institut for Kvalitet og Akkreditering i Sundhedsvæsenet (IKAS)

Slide 2

Evalueringsgrundlag

- Generelle forløbsaktiviteter (16 temaer)
- Sygdomsspecifikke forløbsaktiviteter (11 temaer)
- Organisatoriske aktiviteter (10 temaer)

Slide 3

Generelle forløbsaktiviteter

1. Diagnosticering
2. Ernæring
3. Forebyggelse og sundhedsfremme
4. Henvisning
5. Intensiv behandling
6. Koordinering
7. Medicinering
8. Modtagelse
9. Observation
10. Overdragelse
11. Invasiv behandling
12. Patientinddragelse
13. Patientinformation og kommunikation
14. Rehabilitering
15. Visitation
16. Vurdering og planlægning

Slide 4

Sygdomsspecifikke forløbsaktiviteter

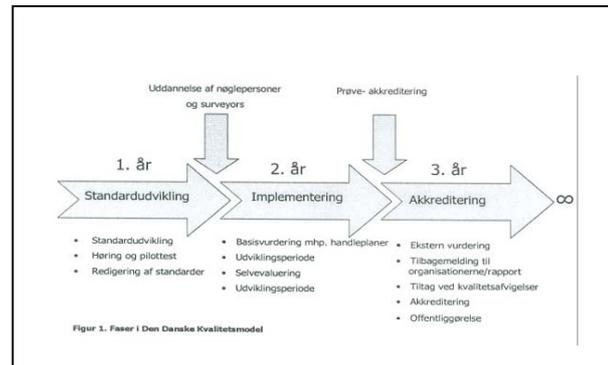
1. Apopleksi
2. Brystkræft
3. Diabetes
4. Fødsler
5. Hjerteinsufficiens
6. Hoftenære frakturer
7. Kronisk Obstruktiv Lungelidelse (KOL)
8. Lungekræft
9. Mavesår
10. Skizofreni
11. Tyk- og endetarmskræft

Slide 5

Organisatoriske aktiviteter

1. Apparat og teknologi
2. Beredskab og forsyninger
3. Dokumentation og datastyring
4. Hygiejne
5. Kvalitetsstyring
6. Ledelse
7. Patienttransport
8. Politikker og retningslinjer
9. Rekruttering, uddannelse og kompetencesikring
10. Risikostyring

Slide 6



Slide 7

Sygdomsspecifik standard for brystkræft

- Udredning, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering af patienter med brystkræft
- Formål: At sikre at patienter med brystkræft behandles i henhold til klinisk evidens-baseret praksis og i overensstemmelse med anvisningerne i DBCG-retningslinjerne
- Målgrupper: Personale på kliniske og parakliniske afdelinger, der udreder, diagnosticerer, behandler, plejer og rehabiliterer patienter med brystkræft

Slide 8

Trin 1: Retningslinier

1. Forekomst af skriftlige ajourførte og daterede retningslinjer for udredning, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering af patienter med brystkræft

Slide 9

Trin 2: Implementering og anvendelse

Ventetid

- 2a Henvisning til forundersøgelse
- 2b Diagnose til operation
- 2c Henvisning til onkologisk afd. - samtale
- 2d Plan onkologisk beh. – kemoterapi
- 2e Plan onkologisk beh. – strålebehandling

Slide 10

Trin 2: Implementering og anvendelse

3. Andel af brystkræftpatienter med en præoperativ diagnose stillet ved nålebiopsi
4. Andel af brystkræftpatienter, hvor Nneg aksilstatus er baseret på sentinel node metoden
5. Andel af brystkræftpatienter med Npos aksilstatus, som ved tenderet kurativ aksiloperation får fjernet ≥ 10 aksillymfeknuder

Slide 11

Trin 2: Implementering og anvendelse

6. Andel af brystkræftpatienter, som modtager brystbevarende operation (BCS)
7. Andel af højrisiko patienter, der allokeres til adjuverende medicinsk behandling iht DBCG-retningslinjerne
8. Andel af brystkræftpatienter med lokalt recidiv ved brystbevarende operation

Slide 12

Trin 3: Kvalitetsovervågning

9. Andel af brystkræftpatienter, som indberettes til DBCG's database, sammenlignet med Patobanken
10. Forekomst af auditrapporter i relation til kvalitetsovervågning af patienter med diagnosen brystkræft

Slide 13

Trin 4: Kvalitetsforbedring

11. Forekomst af handleplaner for forbedringstiltag ved konstaterede kvalitetsbrist i behandlingen af patienter med brystkræft
12. Resultater i relation indikatorerne dokumenterer kvalitetsforbedringer eller, såfremt tærskelværdierne er nået, fastholdelse af kvalitetsniveau over tid

Genoptræning af brystopererede.

Karen Veien, Formand, Patientforeningen De Brystopererede

Allerførst vil jeg gerne fortælle lidt om Patientforeningen De Brystopererede (DBO)– og om, hvorfor jeg er blevet bedt om at sige noget om genoptræning af brystopererede.

Hvem er DBO og hvad arbejder vi for?

Vi er en selvstændig forening – stiftet i 1999. Vi samarbejder med Kræftens Bekæmpelse

Vi er flere end 1600 medlemmer, som alle har eller har haft brystkræft, og hertil kommer ca. 50 støttemedlemmer.

DBO's bestyrelse består af 8 medlemmer, som alle arbejder frivilligt.

Vi arbejder for bedre vilkår og behandlingsmuligheder for brystkræftframte

Vi arbejder for at udbrede kendskabet til sygdommen brystkræft

Patientforeningen DBO har tre mærkesager

1) Centralisering af brystkræftbehandling i centre som lever op til international standard.

2) Et landsdækkende tilbud om mammografiscreening til alle kvinder mellem 50 og 69 år. Dette ønske ser ud til at vil gå i opfyldelse i løbet af 2007. Vores næste opgave bliver at gøre opmærksom på, at livet ikke slutter ved de 69 år, og at der også skal være let adgang til mammografi for kvinder, som er 70 år og derover.

3) Fysisk genoptræning som en integreret del af behandlingen for brystkræft.

Aktiviteter (Slide 1-2)

Slide 1



Patientforeningen DBO's aktiviteter (1)

- Udgivelse af *DBO-bladet*
 - *DBO-bladet* udkommer 4 gange årligt
 - Bladet trykkes i 2.500 eksemplarer, som sendes til medlemmene, afdelinger, hvor brystkræft behandles, fagfolk i sundhedsvæsenet, dagbladene, andre interesserede, bl.a. politikere
- En årlig Temadag for yngre kvinder med brystkræft
 - 2003 i Snekkersten
 - 2004 i Kolding
 - 2005 i Skorping
 - 2006 i Næstved
 - 2007 i Viborg

Slide 2



Patientforeningen DBO's aktiviteter (2)

- Seminarer for medlemmerne
 - Det første seminar fandt sted i Roskilde i maj 2005
 - Det andet seminar blev holdt i Fredericia i september 2006
 - Et seminar for par, som planlægges afholdt i 2007
- Et årsmøde
 - 2006: Et weekendmøde i Nyborg
 - 2007: Et weekendmøde i Middelfart
- Arrangementer i DBO-kreds Århus og DBO-kreds Fyn
- Arrangementer i forskellige landsdele i samarbejde med bl.a. Kræftens Bekæmpelses lokalforeninger

Noget af det, vi gør for vores medlemmer, er at udgive *DBO-bladet* 4 gange om året. Bladet trykkes i 2500 eksemplarer, og det sendes til mange flere end blot foreningens medlemmer.

Vi gennemfører for femte gang i år en temadagen for yngre kvinder. Denne temadag forsøger vi at arrangere forskellige steder i landet, og den 14. april 2007 bliver den holdt i Viborg. Temadagene er ikke forbeholdt foreningens medlemmer.

I oktober 2004 fik foreningen en donation til at lave 2 seminarer for medlemmerne. De blev holdt i Roskilde og i Fredericia. I 2006 fik vi også en donation, og denne gang skal den bruges til afholdelse af et seminar for par – det bliver formentlig i september 2007.

Vores årsmøde og generalforsamling holdes som et weekendmøde i marts måned.

Derudover arrangerer de to kredse, som foreningen har i Århus og på Fyn, møder for medlemmerne der, og vi holder foredragsaftener og laver andre aktiviteter i andre dele af landet – gerne i samarbejde med Kræftens Bekæmpelses lokalforeninger.

Oktober

Der er over det meste af verden tradition for at sætte fokus på brystkræft i oktober. DBO gør det bl.a. ved at sende plakater og anden information til alle de afdelinger, hvor brystkræft behandles og til proteseforhandlere over hele landet.

I oktober 2000 uddelte vi for første gang en ærespris, og også det er blevet en årlig tilbagevendende tradition. Prisen gives hvert år til en person eller institution, som har gjort en ekstraordinær indsats til fordel for personer med brystkræft.

Politiske virke (Slide 3)

Slide 3



Patientforeningen DBO's politiske virke (1)

2002	I november henvendte DBO sig til sundhedsudvalgsformænd i samtlige amter, som ikke havde indført mammografiscreening, og spurgte, hvornår screening forventedes at blive indført
2003	En oversigt over sundhedsudvalgsformændenes svar blev sendt til Sundhedsministeren
2004	Afholdelse af en høring om mammografiscreening i Ribe Amt
2004	På <u>DBO</u> 's opfordring godkendte Socialministeriet, at kvinder, der har fået en brystbevarende operation, og som har behov for en delprotese, har ret til en sådan protese
2005	Teksten i Socialministeriets vejledning blev ændret i overensstemmelse med vores ønsker

DBO's bestyrelse består af 8 personer, der arbejder frivilligt – ofte ved siden af et arbejde i "det virkelige liv". Der er grænser for, hvad vi kan nå udover at udgive *DBO-bladet*, arrangere en koncert i anledning af overrækkelsen af æresprisen, temadage, seminarer, årsmødet og "det løse". Vores politiske virke består derfor hovedsageligt i at skrive breve.

Det er ikke vores fortjeneste, at det nu er besluttet, at mammografiscreening skal være landsdækkende, men vi har gjort, hvad vi kunne. Vi har skrevet til amter, som ikke havde mammografiscreening, til formanden for Folketingets Sundhedsudvalg og til Sundhedsministeren om denne vigtige sag.

Det er derimod vores fortjeneste, at det nu fremgår af Socialministeriets vejledning til Serviceloven, at en kvinde, som har fået fjernet en del af brystet, og som har behov for en delprotese, kan få bevilget denne protese.

Genoptræning af brystopererede (Slide 4)

Slide 4

Patientforeningen DBO's politiske virke (2) 

Genoptræning af brystopererede

2006

Jan. Henvendelse til samtlige 272 kommuner for at henlede opmærksomhed på brystopererendes behov for genoptræning

Maj Udsendelse af et spørgeskema til fysioterapiafdelinger, der behandler brystkræftpatienter (svar fra 27 af 33 afd.)

Juli Resultater af spørgeskemaundersøgelsen sendes til DBCG

Aug. DBCG udtrykker støtte til vores initiativ og sender kopier af DBCG's henvendelse til Amdrårdsforeningen i marts 2006 om genoptræning af brystopererede efter 1. Januar 2007

Sept. Resultater af spørgeskemaundersøgelsen publiceres i *DBO-bladet* og omtales i Danske Fysioterapeuters blad *Fysioterapeuten*

Nov. Henvendelse til de 98 nye kommuner, hvori vi spørger, hvordan brystopererendes behov for genoptræning vil blive mødt. Sammenfatning af spørgeskemaundersøgelsen vedlægges (svar fra 37 af 98)

Da det blev klart, at strukturreformen vil betyde, at ambulans genoptræning efter behandling på et sygehus vil blive en kommunal opgave efter 1 januar 2007, begyndte vi at nære en vis frygt for, hvor brystkræftpatienter ville havne i denne nye struktur.

Derfor skrev vi i januar 2006 til samtlige 272 "gamle" kommuner for at gøre opmærksom på, at denne patientgruppe har et genoptræningsbehov – og hvorfor den har det.

Vi vidste, at der på mange af de sygehuse, hvor der opereres for brystkræft, er gode genoptræningsprogrammer for brystopererede. Men vi fandt også ud af, at der ikke var noget samlet overblik over, hvilke tilbud der fandtes.

Vi lavede derfor et spørgeskema, som vi sendte til alle de fysioterapiafdelinger i offentligt og privat regi, hvor vi mente, at brystopererede blev genoptrænet. Oplysningerne fra de 27 af 33 afdelinger, der udfyldte skemaet, samlede vi i endnu et skema. Det sendte vi til DBCG for at høre, om vi kunne få jeres opbakning til vores ønske om, at genoptræning af brystopererede bliver taget alvorligt.

Det viste sig, at DBCG allerede i marts måned havde henvendt sig i samme ærinde til Amdrårdsforeningen. Da vores initiativ herefter blev beskrevet i *DBO-bladet*, var vi meget glade for at kunne sige, at vi havde DBCG's fulde opbakning.

Det næste skridt fra vores side tog vi i november 2006. Da henvendte vi os til sammenlægningsudvalgene i de 98 nye kommuner. I dette brev spurgte vi, hvordan den nye kommune havde tænkt sig at håndtere brystopererendes behov for genoptræning.

Til dato har kun knap halvdelen af kommunerne besvaret vores henvendelse. Svarene har jeg har løseligt kunne inddele i 3 bunker: 1) De kommuner der selv vi sørge for genoptræning, 2) de kommuner der mener, at denne form for specialiseret genoptræning skal forblive i sygehusregi og 3) de kommuner der endnu ikke har taget stilling.

Hvad er næste træk?

Kræftens Bekæmpelse har nedsat en arbejdsgruppe, som skal komme med forslag til en optimal genoptræning af brystopererede. Arbejdsgruppen består af 6 personer: Fysioterapeut Kirsten Tørsleff, fysioterapeut Karen Mark (Dallund), vejleder Vera Petersen, Sønderborg, formand for Kræftens Bekæmpelses lokalforeningen i Sønderborg Birgitte Uldal, konsulent i Kræftens Bekæmpelse Inger Johnsen og Karen Veien

Arbejdsgruppens mål

Arbejdsgruppen har som mål at beskrive brystopereredes behov for genoptræning. Målgruppen for disse anbefalinger er i første omgang Sundhedsstyrelsen, således at de kan være gældende i alle kommuner og regioner. Med baggrund i de svar, som vores henvendelse fra november 2006 har givet, ser det ud til, at brystopererede i forskellige landsdele vil få meget forskellige tilbud om genoptræning. Det er ikke tilfredsstillende.

Arbejdsgruppen holdt sit første møde den 4. januar, og da nedfældede vi de ønsker, der fremgår af slide 5.

I skemaet står der fysioterapeut. Arbejdsgruppen understreger dog vigtigheden af, at det er specialuddannede fysioterapeuter med et særligt kendskab til og uddannelse i behandling af brystopererede, der skal være tale om. Det er derimod af mindre betydning, om disse fysioterapeuter er ansat af kommunen eller af sygehuset.

Det er ikke sikkert, at de forslag, vi indtil nu er kommet frem til, er realistiske – de er i hvert fald visionære! Det er der, vi står i dag. Endnu en gang med et ønske om DBCG's opbakning og ikke mindst input til anbefalinger for genoptræning af brystopererede. Arbejdsgruppen holder næste møde den 15. februar i Vejle.

Et mål for arbejdsgruppen er selvfølgelig også, at de anbefalinger, vi kommer frem til, bliver en del af DBCG's retningslinier.

Genoptræning efter operation for brystkræft					
Inden operation	Efter operation og under indlæggelse	Ved udskrivning fra sygehuset	Inden for den første uge efter operation	I efterbehandlingsperioden	Efter afslutning af strålebehandling
<p>Individuel konsultation med fysioterapeut.</p> <p>Der instrueres i 3-4 øvelser, som kan bruges efter operation.</p> <p>Der udleveres skriftlig vejledning i disse 3-4 øvelser.</p>	<p>Individuel instruktion i 3-4 øvelser givet af fysioterapeut.</p>	<p>Patienten får en genoptræningsplan.</p> <p>En kopi af genoptræningsplanen sendes til patientens hjemkommune.</p>	<p>Individuel konsultation med fysioterapeut.</p> <p>Der instrueres i øvelser, som kan laves mens patienten er i efterbehandling.</p> <p>Patienter, som ikke skal have efterbehandling, får også en individuel konsultation med fysioterapeut.</p>	<p>Individuel konsultation med fysioterapeut én gang om måneden.</p> <p>Første konsultation inden påbegyndelse af efterbehandling.</p> <p>Mindst 3 gange holdtræning én gang om ugen – hvor det er muligt med øvelser i varmtvandsbassin</p>	<p>Individuel konsultation med fysioterapeut.</p>

Referat fra DBCG–seminar

Peer Christiansen

Internatmødet for DBCG's forretningsudvalg blev afholdt på Gl. Brydegård 2. – 3.11.2006. Intentionen var, ”at formulere en strategi for DBCG's fremtidige udvikling”. På mødet præsenterede hvert af de videnskabelige udvalg den aktuelle status og planer for fremtidige aktiviteter (dag 1), efterfulgt af tværfaglig diskussion (dag 2).

Præsentationer og perspektiver er resumeret i slides 1-18. Et væsentligt resultat af seminaret var, at forretningsudvalget besluttede, at initiere en ”unik dansk protokol”, og det blev konkretiseret med det, der på Repræsentantskabsmødet er lagt frem som REAL protokollen.

En anden vigtig konklusion var, at der skal arbejdes for at øge den interne kommunikation i DBCG, og det blev besluttet, at dette bl.a. kan ske via faste punkter på FU-møderne med referat fra de videnskabelige udvalg og ved jævnlige fremtidige seminarer.

Slide 1

Slide 1 displays the title "DBCG – seminar" in a dark red font. Below the title, the date "Gl. Brydegård 2.-3. november 2006" is presented in a smaller black font. The slide features a blue vertical bar on the left and a thin green horizontal bar at the top right.

Slide 2

Slide 2 is titled "Formål med seminaret" in dark red. The main content is the quote "At formulere en strategi for DBCG's fremtidige udvikling" in italics. The slide has a blue vertical bar on the left and a thin green horizontal bar at the top right.

Slide 3

Slide 3 is titled "Kirurgisk Udvalg 1" in dark red. It lists goals and a plan of action. The slide has a blue vertical bar on the left and a thin green horizontal bar at the top right.

- Mål
 - Mindre mutilerende behandling, dvs. øget antal af lumpektomier og færrest mulige aksiloperationer
- Handleplan
 - Workshop, i samarbejde med radioterapiudvalg (Ebeltoft, februar 07)
 - Afprøve SN hos patienter med multicentisk cancer mammae
 - Implementere onkoplastisk kirurgi, herunder initiere protokoller og guidelines
 - Øge anvendelsen af neoadjuverende medicinsk behandling

Slide 4

Slide 4 is titled "Kirurgisk Udvalg 2" in dark red. It lists goals and a plan of action. The slide has a blue vertical bar on the left and a thin green horizontal bar at the top right.

- Mål
 - Mere tidssvarende indberetning og udtræk af data
 - Skal være mere anvendelige med mulighed for umiddelbare udtræk af egne data
- Handleplan
 - Web-baseret online database-registrering
 - Mammaskema
 - Patologiskema
 - Epidemiologiske data
 - Follow-up skemaer

Slide 5

Patologisk Udvalg

- Større vægt på præoperativ frem for postoperativ diagnostik (neoadjuverende behandling)
- Konventionel histopatologi vil i højere grad erstattes af genotypisk og fænotypisk karakteristik (basal like, luminal type A og B)
- Traditionel stadieinddeling vil erstattes af prædiktive (protein/genniveau) karakteristik

Slide 6

Patologisk Udvalg

- Større vægt på præoperativ frem for postoperativ diagnostik (neoadjuverende behandling)
- Konventionel histopatologi vil i højere grad erstattes af genotypisk og fænotypisk karakteristik (basal like, luminal type A og B)
- Traditionel stadieinddeling vil erstattes af prædiktive (protein/genniveau) karakteristika

Slide 7

Radioterapiudvalget

- Prædiktive faktorer
- Timing af strålebehandling og anden behandling
- Værdien af strålebehandling i relation til alder, specielt med henblik på gruppen ≥ 70 år
- Partiel strålebehandling
- Elektronisk indberetning til DBCG

Slide 8

Medicinsk Udvalg

- Præoperativ (neoadjuverende) behandling
- Udvikling af prædiktive faktorer på protein-og genniveau

Slide 9

Genetisk Udvalg

Igangværende forsøg:

- IBIS: Forebyggende behandling med anastrozol
- MRI screening hos personer med BRCA-mutationer
- BRCA microarray studie i Odense
- CIMBA: Internatinalt studie vedrørende andre mutationer end BRCA1 og BRCA2

Slide 10

Epidemiologisk Udvalg

Igangværende aktiviteter er fokuseret på:

- Co-morbiditet
- Indsatsen hos ældre patienter

Slide 11

Translationsudvalget

"Translationsforskning bør så vidt det er muligt knyttes til alle fremtidige protokoller. Det bør i de enkelte protokoller begrundes, såfremt det ikke er medtaget"

Slide 12

Sekretariatet

- Vedligeholdelse af forsknings-og kvalitetsdatabasen på kvalitetsmæssig højt niveau
- Vedligeholde biostatistisk expertice på højt niveau
- I nationalt/internationalt samarbejde introduktion/udvikling af nye biostatistiske metoder f.eks. (STEPP)
- Udvikle IT platform til kvalitetsindikatorer
- Udvikle IT løsning til WEB-baseret indberetning
- Bidrage til epidemiologiske projekter i samarbejde med KC-Nord

Slide 13

Indberetning til DBCG

- Tilstræbes komplet indberetning bl.a. vurderet ved samkøring med andre registre
- Patienter skal følges efter lokalt recidiv til evt. fjernrecidiv
- Evaluering af follow-up programmet. Ph.d.-projekt?
- Det skal vurderes om en del af kontrollen i den relevante aldersgruppe, kan ske via mammografidatabasen.
- Databasen bør suppleres med epidemiologiske data, indsamlet via spørgeskema
- DBCG skal arbejde for elektronisk indberetning, startende med kirurgiske data herefter patologidata, radioterapidata og follow-up data for lavrisiko patienter

Slide 14

Kommunikation

- Kommunikation mellem de enkelte videnskabelige udvalg skal forbedres:
 - Referater sendes til FU-medlemmer
 - Korte mundtlige referater til FU-møder
 - Internatmøder med 1 til 2 års intervaller

Slide 15

Alder

- Styrket forskning vedr. alder som kriterium for forskellige behandlingsmodaliteter, herunder co-morbiditet, som funktion af alderen.
- Stile efter nationale protokollerede studier

Slide 16

Omlægning af patologiaktiviteten

- Større fokusering på fænotypisk og genotypisk karakteristik

Slide 17

Unik dansk forskning?

- Enighed om at vi skal fokusere forskningen i Danmark på det, som vi qua den landsdækkende organisation og diverse registre er unikke til.
- Konkret forslag til "unik dansk projekt": belysning af værdien af kemoterapi, som tillæg til endokrin terapi, til gruppen af ER positive patienter > 60 år.

Slide 18

Central mammografidatabase

- Enighed om at vi skal argumentere for at en central mammografidatabase placeres i DBCG/KCN.
 - Epidemiologisk ekspertise

Nye retningslinier for medicinsk adjuverende behandling.

Bent Ejlertsen

Anbefalingerne om adjuverende medicinsk behandling er generelt i overensstemmelse med den konsensus, som opnås på Sct. Gallen konferencerne, som afholdes hvert 2. år, senest marts 2005.

De spørgsmål, der tages stilling til ved konsensus konferencerne, er resumeret i slide 1

Slide 1

Konsensus; Spørgsmål

- Hvilke patienter kan ikke forventes at få gavn af medicinsk behandling.
- Hvem bør tilbydes endokrin terapi.
- Når der er indikation for endokrin terapi, hvilke behandlinger bør så foretrækkes.
- Hvornår bør endokrin behandling påbegyndes.
- Hvem bør tilbydes kemoterapi.
- Når der er indikation for kemoterapi, hvilke regimer bør så foretrækkes.
- Hvem bør tilbydes trastuzumab.
- Når der er indikation for trastuzumab, hvilket regime bør så foretrækkes.
- Hvem bør tilbydes primær medicinsk behandling.

DBCG 07

Spørgsmålene vedr. den endokrine behandling er blevet implementeret i retningslinierne for 2005 og vedr. trastuzumab i retningslinierne fra 2006.

De reviderede retningslinier, som bliver præsenteret i det følgende, vedrører:

- Hvilke patienter kan ikke forventes at få gavn af medicinsk behandling (definition af lavrisiko)
- Hvem bør tilbydes kemoterapi
- Når der er indikation for kemoterapi, hvilke regimer bør foretrækkes.

Baggrunden for de nye anbefalinger er resumeret i slide 2

Baggrund

- St. Gallen konsensus i 2005
 - Goldhirsch et al., *Ann Oncol* 2005; 16:1569-1583.
- Randomiserede forsøg (taxaner)
 - Martin et al., *N Engl J Med* 2005; 352:2302-2313.
 - Jones et al., *J Clin Oncol* 2006; 24: 5381-7.
 - Roche et al., *J Clin Oncol* 2006; 24: 5664-71.
- Meta-analyse om taxaner
 - Bria et al., *Cancer* 2006; 106: 2337-44.
- Oxford meta-analysen fra 2006

DBCG 07

HVILKE PATIENTER KAN IKKE FORVENTES AF FÅ GAVN AF MEDICINSK BEKHANDLING (DEFINITION AF LAVRISIKOGRUPPEN).

Definitionen er resumeret i slide 3

DBCG 2007 Lavrisikogruppen

KRITERIER

- Ingen fjernmetastaser
- Ingen lymfeknudemetastaser
- Tumorstørrelse ≤ 2 cm
- Gunstig histologi og grad
- Hormonreceptor positiv
- HER2 negativ
- TOP2A normal eller ukendt
- Alder ≥ 35 år

FORKLARING

Ud fra klinik, biokemi og rtg. thorax
Kun makro- og mikrometastaser
En in-situ komponent medregnes ikke
Duktalt I, lobulært I-II, andre typer
Gælder ikke for medullært karcinom
HER2 (0,1+) eller FISH negativ
TOP2A er ikke standard

DBCG 07

Som nye kriterier i forhold til tidligere, er inkluderet HER2 negativitet, samt at TOP2 A (som fortsat ikke er standard) er normal eller ukendt.

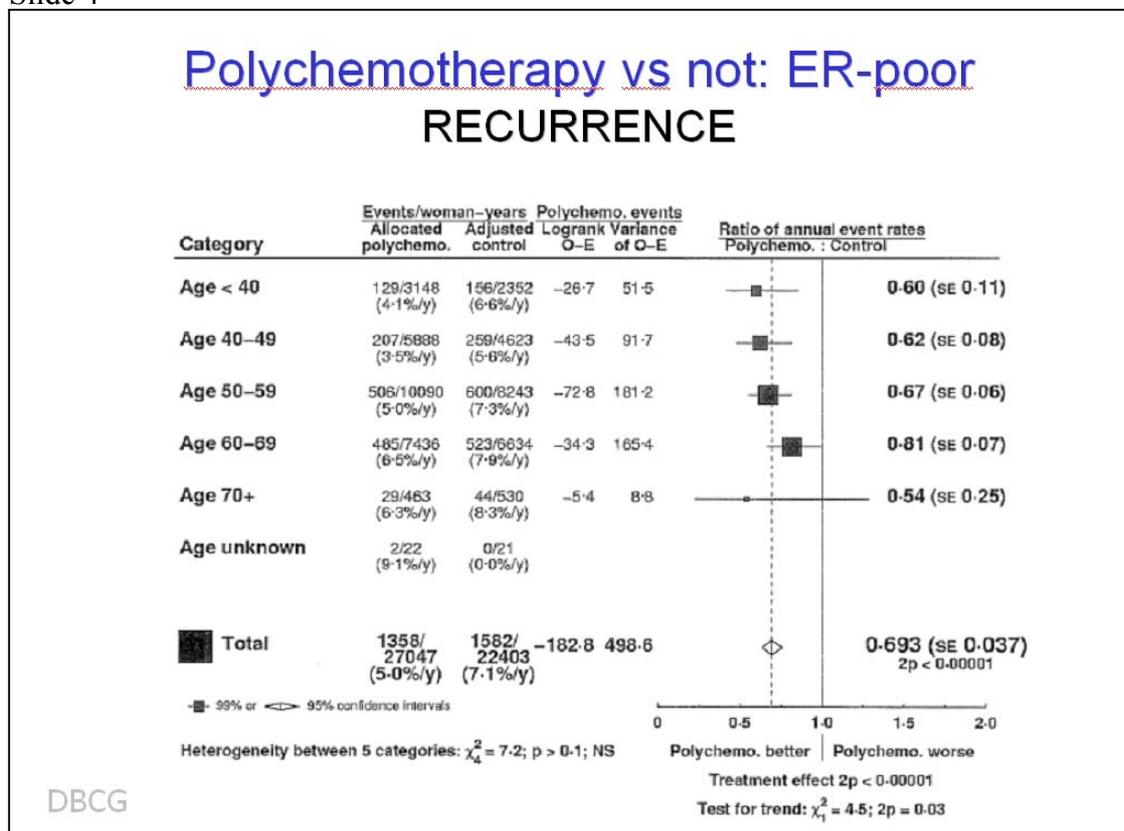
HVEM BØR TILBYDES KEMOTERAPI.

De nye retningslinier anbefaler, som hidtil, at alle med receptor negativ sygdom tilbydes kemoterapi. En øvre aldersgrænse har tidligere været 69 år. Denne absolutte grænse bortfalder med mulighed for, efter individuelle skøn, at tilbyde behandling til kvinder, som er 70 år eller ældre.

Til kvinder med receptor positive tumorer anbefaler de nye retningslinier, udover endokrin behandling som hidtil, at kemoterapi tilbydes såfremt de er under 60 år. Grænsen for tillæg af kemoterapi ændres således fra ca. 50 år (tidspunkt for menopausen) til 59 år.

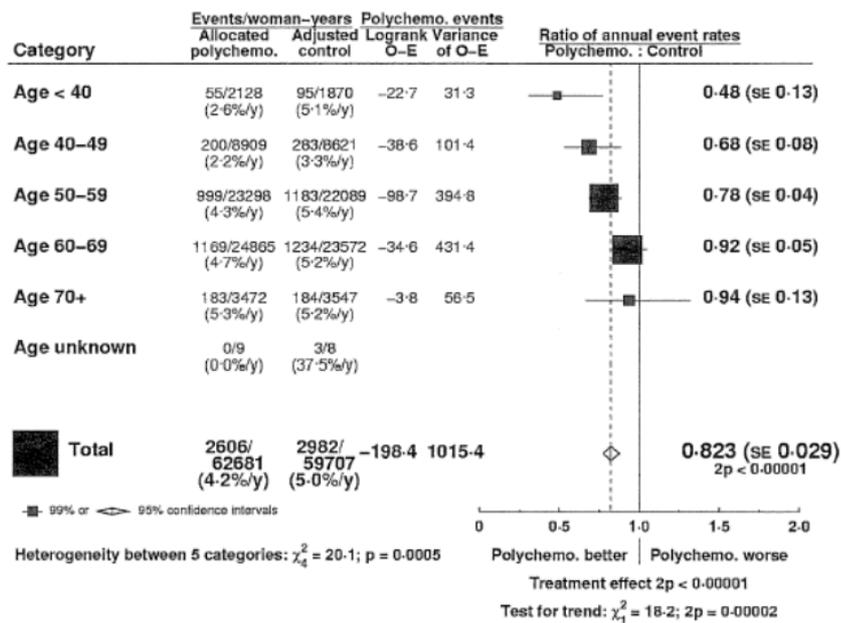
Baggrunden herfor er vist i slide 4 og 5 præsenteret på Meta-analyse mødet i Oxford, september 2006.

Slide 4



Som det fremgår af slide 4, findes for den samlede patientgruppe findes en højsignifikant effekt af kemoterapi med en HR på 0,69, dvs. 31 % relativt reduktion af risikoen for recidiv. I de enkelte undergrupper er effekten signifikant op til 69 års alderen. I aldersgruppen 70+ er den relative effekt af samme størrelsesorden, men med det lille patientantal er spredningen meget stor og effekten er ikke signifikant.

Polychemo.+Tam vs. Tam alone, ER+ RECURRENCE



DBC G 07

Slide 5 giver resultaterne af kemoterapi i tillæg til endokrin behandling med tamoxifen hos patienter med receptorpositiv tumor. For hele gruppen giver tillæg af kemoterapi en signifikant effekt med HR på 0,82, dvs. 18 % relativt reduktion for risikoen for recidiv. Det fremgår, at der er en tydelig relation mellem alder og effekt, således at en signifikant effekt alene omfatter gruppen under 60 år

NÅR DER ER INDIKATION FOR KEMOTERAPI, HVILKET REGIME BØR FORETRÆKKES.

Standarden har hidtil været antracyklinholdig kemoterapi. Der foreligger data fra 9 forsøg, som har randomiseret patienter til antracyklinholdig versus taxanholdig kemoterapi. De antracyklinholdige regimer har været E eller A (epirubicin eller adriamycin) alene (efterfulgt af CMF) eller i kombination med C (cyklofosamid) eller C+F (cyklofosamid + fluracil). Med færre stoffer i kombination, muliggøres højere doser af de enkelte stoffer. De randomiserede undersøgelser er resumeret i slide 6

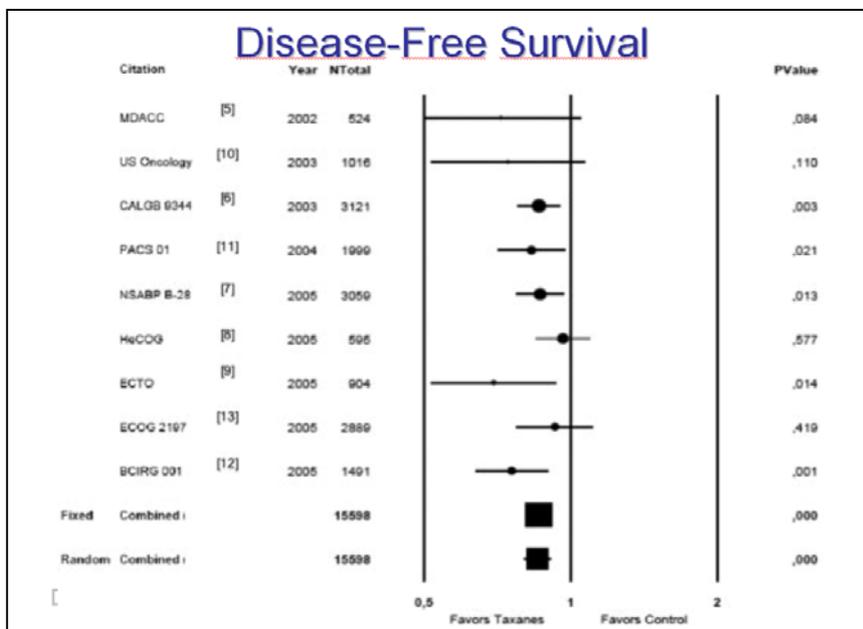
Slide 6

Incomplete list of taxane trials

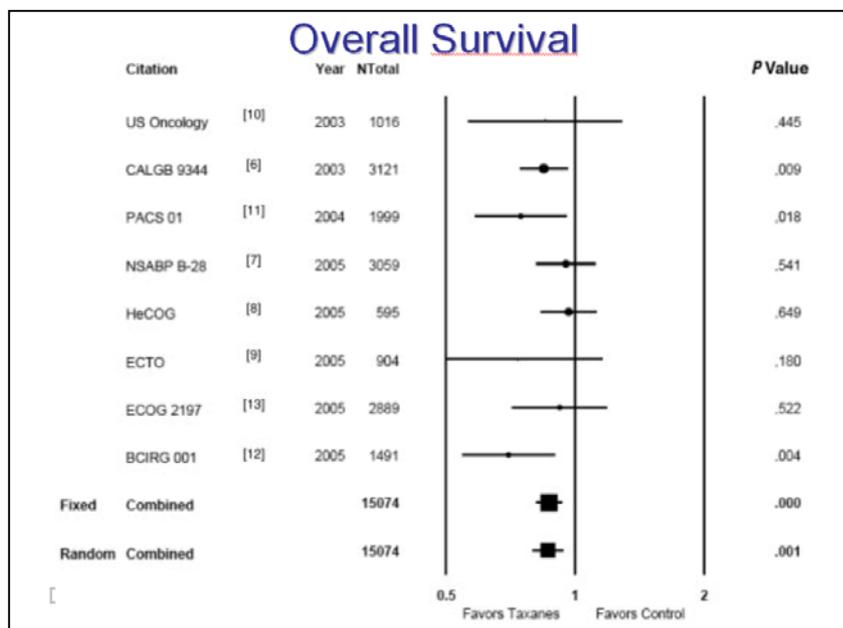
	RCTs	Pts	Median F.U. (mo.)	Arms	DFS (%)	OS (%)
Paclitaxel	MDACC	259	60	8FAC	83	NR
		265		4P+4FAC	86	
	CALGB 9344	1551	69	4AC	65	68
		1570		4AC+4P	70*	74*
	NSABP B-28	1528	65	4AC	72	85
		1531		4AC+4P	76*	85
	HeCOG	297	62	4E+4CMF	68	81
		298		4E+4P+4CMF	70	84
	ECTO	453	60	4A+4CMF	73	87
		451		4AP+4CMF	80*	91
Docetaxel	US Oncology	510	43	4AC	87	91
		506		4DC	91	94
	PACS 01	1003	59.7	6FEC	73.2	86.7
		996		3FEC+3D	78.3*	90.7*
	BCIRG 001	745	55	6FAC	68	81
		746		6DAC	75*	87*
	ECOG 2197	1441	59	4AC	87	93
		1444		4AD	87	94

Meta-analyse af disse undersøgelser har vist en signifikant reduktion af den relative risiko for recidiv i de taxanholdige regimer på ca. 12 % (slide 7) og for dødelighed med 10 % (slide 8)

Slide 7



Slide 8



PACS 01 studiet (slide 6) randomiser mellem 6 serier CEF (dvs. et regime, som svarer til det nuværende anvendte i Danmark) versus 3 serier CEF efterfulgt af 3 serier docetaxel. I dette studie findes en relativ reduktion af recidivrate og dødelighed hhv. 15 % og 30 % og absolut reduktion på hhv. 5,1 og 4 %.

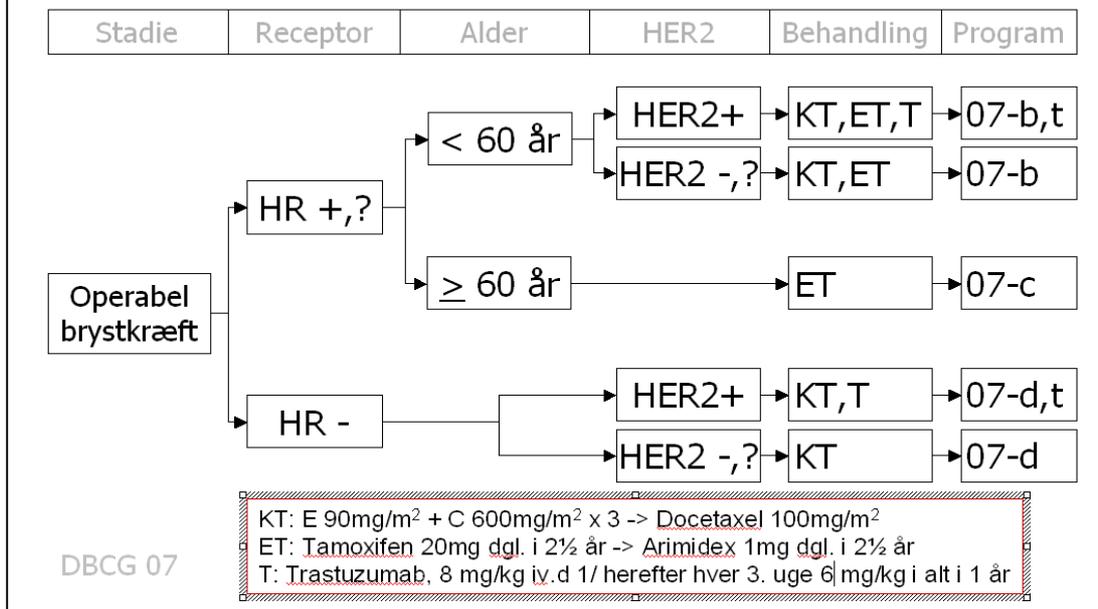
Endvidere viste Oxfordanalysen september 2006, omfattende knap 40.000 patienter randomiseret til kemoterapi med og uden taxaner, med observations tid på 10 år, en reduktion af den relative risiko for recidiv hos patienter med receptor negativ tumor på 19 % og receptor positiv tumor på 17 %. Den absolutte reduktion af recidivraten i de 2 grupper er hhv. 5,2 % og 5,8 % og er uafhængig af alder. Det samme gælder dødeligheden (hhv. 5,9 % og 3,9 %). Anvendelse af taxanholdige regimer frem for ikke taxanholdige regimer, medfører således en højsignifikant forbedring af prognosen.

KONKLUSION OG RESUME AF DE NYE RETNINGSLINIER

DBCg har på basis af de ovenstående data som standard valgt et kemoterapiregime omfattende 3 serier EC efterfulgt af 3 serier docetaxel.

Standardbehandling for adjuverende behandling er herefter (slide 9):

DBCG 2007 Postoperativ behandling



Patienter < 60 år, med receptor positiv tumor tilbydes, hvis tumor er HER2 positiv, behandling med KT + ET + T, og hvis tumor er HER2 negativ KT + ET.

Patienter ≥ 60 år med receptor positiv tumor, tilbydes alene ET (uafhængigt af HER2 status).

Patienter med receptor negativ tumor tilbydes, hvis tumorer HER2 positiv, KT + T og hvis tumorer HER2 negativ alene KT.

Samlet betyder det, at 400 flere patienter end hidtil får tilbudt kemoterapi og ca. 370 flere patienter får tilbudt behandling med trastuzumab.

Denne behandlingsstrategi er godkendt af kræftstyregruppen på møde december 06 og er ved at blive implementeret på de onkologiske afdelinger.

Nye skemaer vedr. epidemiologiske data og co-morbiditet

Niels Kroman

Visse informationer vedr. patienternes co-morbiditet og data af interesse ved epidemiologiske undersøgelser indsamles i dag på næsten alle kirurgiske afdelinger via forskellige spørgeskemaer. Denne viden kan bruges i mange videnskabelige sammenhænge, og det er derfor besluttet, at forsøge at systematisere denne dataindsamling. Der er nu udarbejdet to skemaer hvor de for DBCG relevante oplysninger er samlet.

Co-morbiditets skemaet kan danne grundlaget for udarbejdelsen af en struktureret journal, og kan dermed anvendes uden at dette behøver at blive et ekstra arbejde for den journalskrivende læge.

Skemaet med epidemiologiske data kan udfyldes af patienten selv eller kan indflettes i de allerede eksisterende spørgeskemaer der anvendes i afdelingerne.

Skemaerne forventes at være klar på DBCG's hjemmeside i løbet af august/september.

Primær endokrin behandling. Forslag til et randomiseret forsøg fra de videnskabelige udvalg og FU.

Bent Ejlersen

Patienter med lokalt fremskreden, inoperabel brystkræft behandles primært medicinsk. De gode resultater har ført til forsøg med primær, neoadjuverende, medicinsk behandling hos patienter med operabel brystkræft. Seks randomiserede forsøg har sammenlignet overlevelsen efter præ- og postoperativ kemoterapi. Resultaterne er samlet i en meta-analyse der viser samme overlevelse efter præ- og postoperativ behandling (1).

Præoperativ behandling med tamoxifen til patienter med operabel tumorer har i en række fase II forsøg vist aktivitet. Efterfølgende har aromatasehæmmere vist samme eller bedre effektivitet (2).

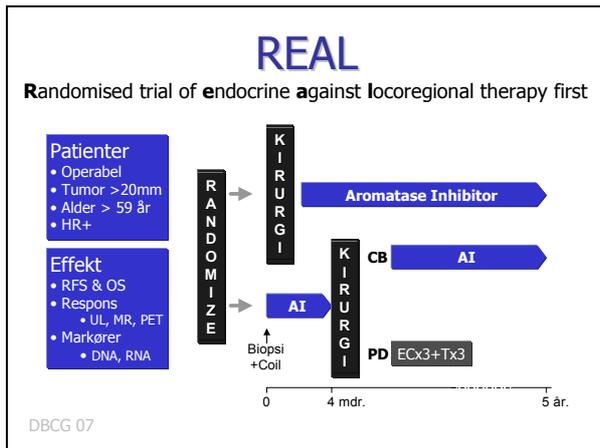
Randomiserede fase II forsøg Primær endokrin terapi					
		Respon Rate			Bryst- bevarende (%)
		Ultralyd (%)	Mammografi (%)	Klinisk (%)	
FEM024	Tamoxifen	25	16	36	35
	Letrozol	35	34	55	45
IMPACT	Tamoxifen	20	-	36	22
	Arimidex	24	-	37	46
PROACT	Tamoxifen	27	-	40	31
	Arimidex	36	-	50	43
Semiglazov	Tamoxifen	37	37	40	20
	Exemestan	61	64	76	37

DBCg 07

Der er der dog ikke gennemført randomiserede forsøg med neo-adjuverende versus adjuverende behandling og derfor er det uafklaret om primær behandling med en aromatasehæmmer påvirker overlevelsen.

DBCg's forretningsudvalg har i samarbejde med de videnskabelige udvalg besluttet at gennemføre et randomiseret forsøg der har til formål at afklare om: Patienter med primær operabel brystkræft der er 60 år eller ældre og som har hormonreceptor positive tumorer på 2 cm eller større har samme sygdomsfrie overlevelse efter præ- og postoperativ endokrin terapi.

Der planlægges et åbent forsøg med randomisering (1:1) til primær definitiv kirurgi versus 4 måneders behandling med en aromatasehæmmer efterfulgt af definitiv kirurgi. Behandlingen gennemføres herudover i overensstemmelse med DBCg's retningslinier (www.dbcg.dk).



Patienter der progredierer under aromatasehæmmeren anses for at være endokrine resistente og tilbydes adjuverende kemoterapi.

Der knyttes et translationelt program til REAL forsøget der omfatter såvel specifikke markører og eksplorative profiler.

Referencer

1. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(3):188-194
2. Abrial C, Mouret-Reynier MA, Cure H et al. Neoadjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Breast* 2006; 15:9-19

Profiler af genekspression som prædiktor af over- og underbehandling af brystkræftpatienter

Torben A. Kruse

I Danmark diagnosticeres hvert år ca. 4100 kvinder med brystkræft, hvilke gør denne kræftform til den hyppigste blandt kvinder. 10-års overlevelsen er ca. 60%. De kendte prognostiske faktorer som anvendes i individualiseret behandlingsvalg er ikke optimale. Dette er f.eks gældende for de to følgende grupper:

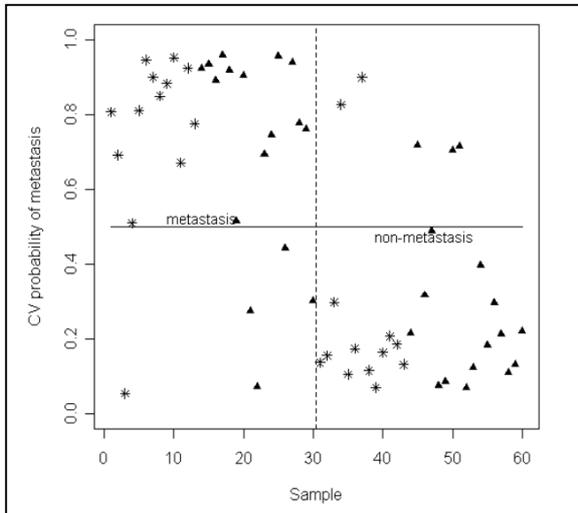
1. I lavrisikogruppen hvor patienter kun tilbydes kirurgisk behandling får ca. 10% recidiv og en del af disse patienter ville formentlig have gavn af adjuverende behandling.
2. I højrisikogruppen, som tilbydes adjuverende behandling sker der en markant overbehandling, da hovedparten af patienterne ville have overlevet uden behandlingen.

Hidtil har forsøg på at finde molekulære prognostiske/prædiktive markører været baseret på undersøgelser af proteiner og gener enkeltvis. Eksempler på proteinniveau er hormonreceptor og HER2 analyser med IHC teknik og på genniveau HER2 analyser med FISH teknik. Disse analyser er i dag i klinisk brug, som prædiktation af effekt af behandling med hhv. antiøstrogener og trastuzumab.

Det vides at cancer-celler har et abnormt mønster af gen-aktivitet. Dette mønster kan monitoreres på RNA-niveau ved mikroarray-analyse (DNA chips). Det er hypotesen, at det abnorme gen-ekspressionsmønster (RNA-profil) korrelerer med kliniske parametre, såsom prognose og respons på behandling. Det aktuelle projekt anvendes metoder til genom-baserede gen-ekspressionsundersøgelser af tumor væv og redskaber til statistisk og bioinformatiske dataanalyse, med det formål, at undersøge om RNA-profilering kan forudsige prognosen for patienter med lav-maligne tumorer.

I den aktuelle undersøgelse er analyseret vævsprøver fra 60 patienter med lav-maligne tumorer. Da metastase er et relativt sjældent udfald i denne gruppe af patienter, har vi for at opnå tilstrækkelig styrke anvendt hvad der svarer til et nested case-control design. 30 patienter, der havde udviklet metastatisk sygdom blev udvalgt og parret med 30, som ikke udviklede metastaser. Fra hver af de 60 tumorer isoleres RNA som udtryk for hvilke gener, der er aktive i den givne tumor. RNA'et mærkes og hybridiseres til en chip, hvorved aktiviteten af 29.000 gener måles parallelt. Data behandles herefter ved den såkaldte leave-one-out metode, som i korte træk består i, at man i de 29 par søger at finde det sæt af gener på basis af hvilke, man bedst kan udvikle en classifier, der kan skelne mellem de to grupper af patienter (metastaser og non-metastaser). Man lader herefter denne classifier forudsige udfaldet (som en sandsynlighed for metastase) for de to patienter i det sidste par, som altså er uafhængigt af udviklingen af classifier'en. Denne procedure gentages herefter for hvert af de resterende 29 par. Ved den normalt anvendte dataanalyse-metode fandt vi en classifier (HUMAC32) baseret på 32 gener (Thomassen et al Int Jour Cancer 2007), mens vi efter at have udviklet en metode, der bedre udnytter det parrede design fandt en forbedret classifier (HUMAC5) baseret på 5 gener (Tan et al Cancer Informatics 2007), som vist nedenfor.

Slide 1

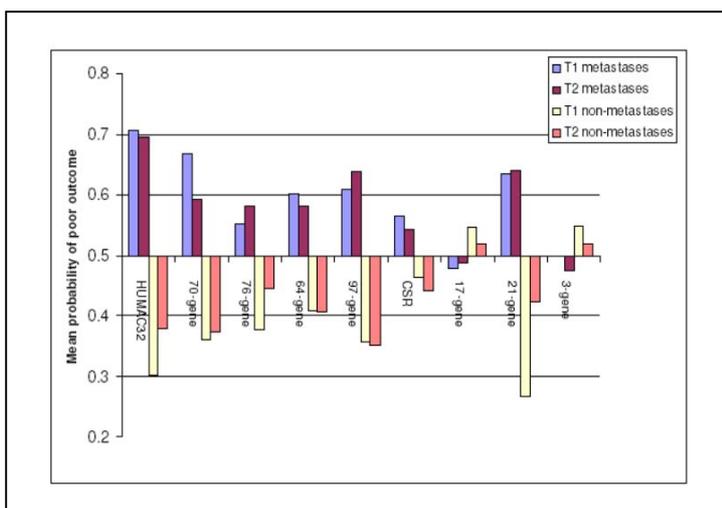


I figuren er vist hvorledes HUMAC5 forudsiger outcome for de 60 patienter (x-aksen), som en sandsynlighed for metastaser (y-aksen). De 30 patienter, som senere faktisk udvikler metastatisk sygdom, er vist til venstre, og de øvrige 30 patienter til højre. I øverste venstre og nederste højre kvadrant, ses de patienter, som klassificeres korrekt. Det skal understreges, at ingen af disse patienter modtog adjuverende behandling, da de alle indgår i DBCG82a eller 89a protokollerne. Patienterne markeret ved * opfylder DBCG99a kriterier og ville altså heller ikke i dag modtage adjuverende behandling, mens de med trekant markerede patienter på grund af en tumorstørrelse på over 20 mm ville modtage adjuverende behandling.

Resultatet af disse analyser har således vist, at det med den pågældende teknik for hovedparten af patienterne, ville være muligt på forhånd, at kunne selekttere patienterne i relation til prognose.

En lang række andre gen-sæt er publiceret og spørgsmålet er, hvor præcist de forskellige sæt forudsiger prognosen hos lav-risiko patienter. Som det fremgår af slide 2 er der en betydelig variation mellem de enkelte undersøgelser, som har anvendt gen-sæt omfattende 3-97 forskellige gener, med hensyn til forudsigelser af outcome blandt patienter med lav-maligne tumorer. En videre undersøgelser bør fokuseres på antallet og sammensætningen af gener i de enkelte sæt, samt på funktionen af de udvalgte gener, ligesom disse metoder sammenlignes med andre tilgængelige metoder. Målet er jo i sidste ende, at få udviklet en reproducerbar metode, en vurdering af prognose og prædiktion og som kan anvendes i den daglige klinik.

Slide 2



Knogletab forårsaget af behandling med aromatasehæmmere

Nina H. Bjarnason

Den adjuverende endokrinologiske behandling af højrisiko, operable receptor positive cancere er under forandring, idet kliniske studier har vist effektfordele af regimer baseret på aromatasehæmmere. (Slide 1)

Slide 1

Aromatase-hæmmer behandling og knogletab

.....

Endokrinologisk behandlingssituation for operable, receptorpositive, højrisiko brystcancerpatienter:

Tidligere:
5 års adjuverende behandling med tamoxifen

Nuværende:
Efter 5 års behandling med tamoxifen:
2½ års behandling med aromatase-hæmmer
Efter 2½ års behandling med tamoxifen:
2½ års behandling med aromatase-hæmmer
dog 5 års behandling med aromatase-hæmmer,
hvis der er relativ kontraindikation for tamoxifen
eller patienten indgår i FACE protokollen

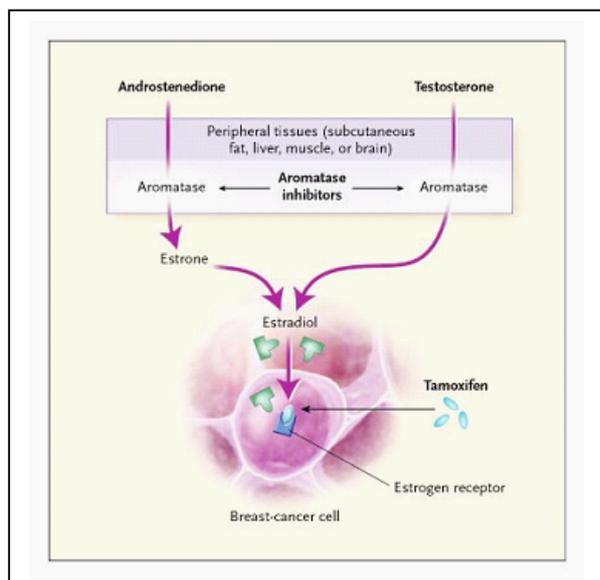
Fremover:
Afventer resultat af BIG 1-98 og TEAM

Nina H. Bjarnason, reservelæge, dr. med., Klinisk Farmakologisk Enhed, Gentofte Hospital

Dansk Knoglemedicinsk Selskab

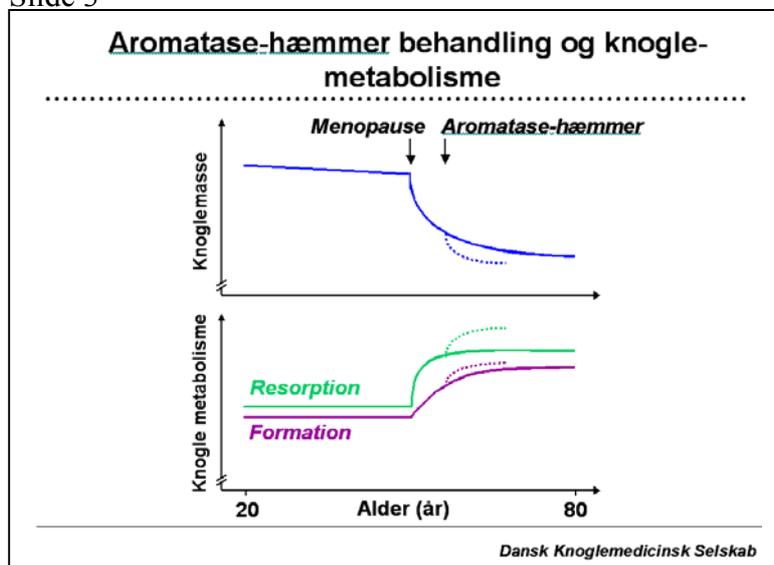
Der er tre aromatasehæmmere; anastrozol (Arimidex®), letrozol (Femara®) og exemestan (Aromasin®). Aromataseenzymet omdanner androstendion til østron, som videreomdannes til østradiol. Endvidere omdanner aromataseenzymet testosteron til østradiol. Aromatasehæmmerne virker ved at reducere den endogene østrogenproduktion. (Slide 2)

Slide 2



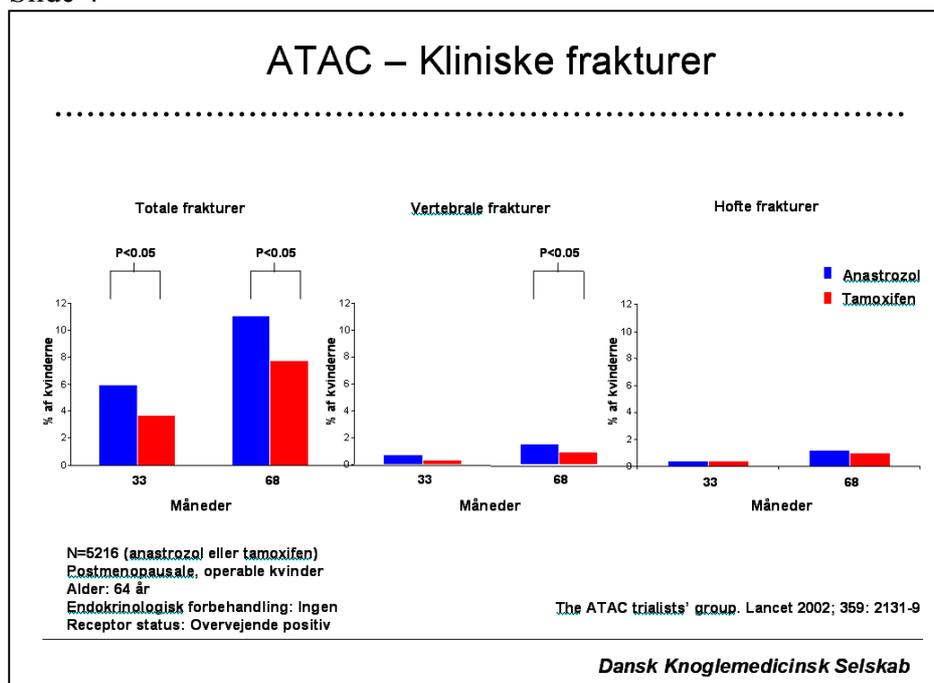
Dette har som konsekvens, at knoglemetabolismen ændres (Slide 3), med en øget risiko for fraktur, som dokumenteret i flere store randomiserede, kontrollerede forsøg.

Slide 3



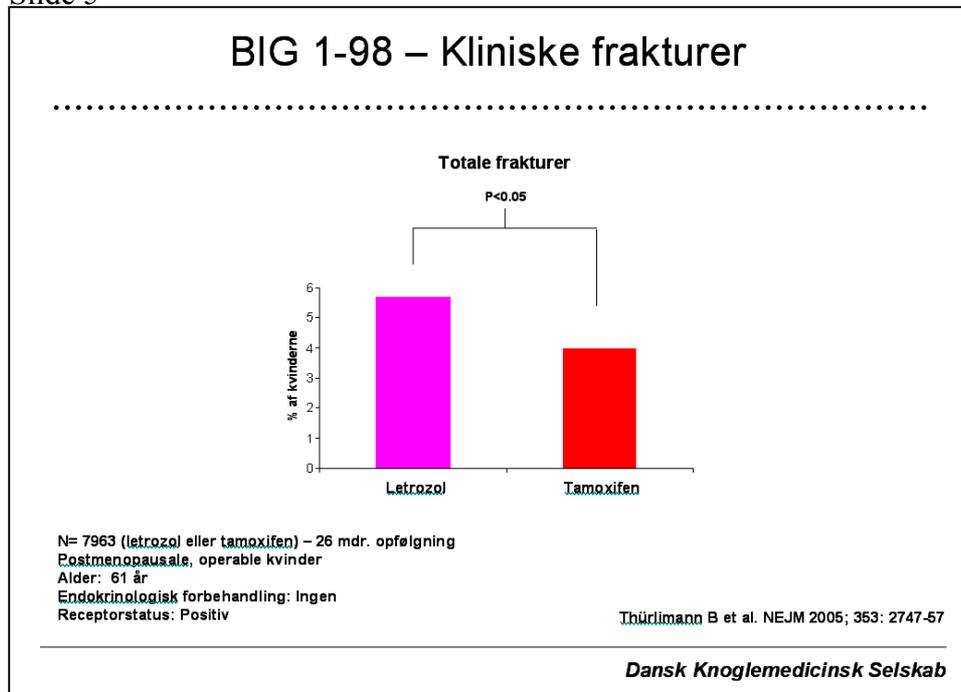
I ATAC studiet, blev 5216 deltagende kvinder randomiseret til 5 års behandling med tamoxifen versus anastrozol. Efter 33 måneder var der følgende fraktion af patienter med fraktur 3.7% (tamoxifen) vs. 5.9% (anastrozol) og efter 68 måneder: 7.7% (tamoxifen) og 11% (anastrozol). Forskellene var signifikante i begge tilfælde. (Slide 4).

Slide 4



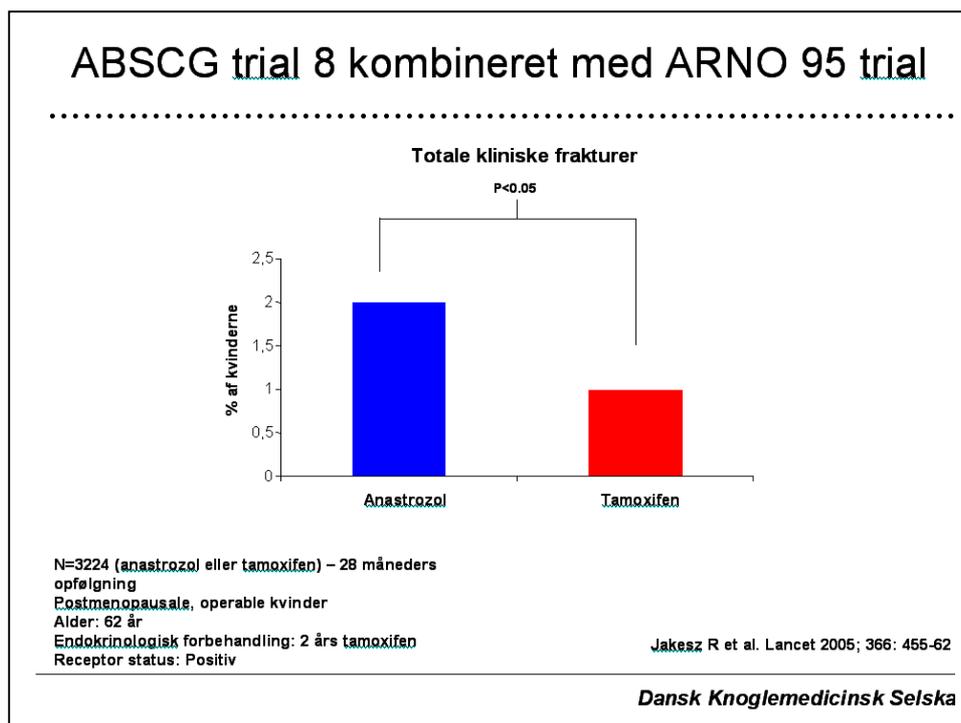
I BIG 1-98 forsøget, blev 7963 kvinder (heraf ca, 1400 fra Danmark), randomiseret til 5 års behandling med tamoxifen versus letrozol. Med opfølgning på 26 måneder såsignifikant flere frakturer i letrozol gruppen (5.7%) i sammenligning med tamoxifengruppen (4%). (Slide 5)

Slide 5



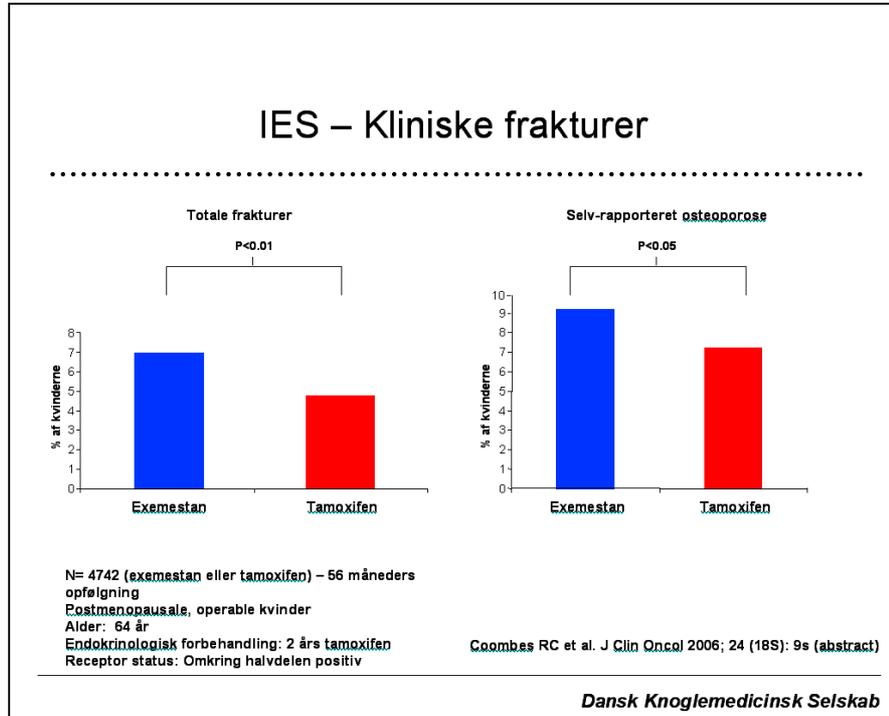
I det kombinerede ARNO 95/ABCSG 8 studie blev 3224 kvinder, som var forbehandlet med 2 års tamoxifen, randomiseret til yderligere 2-3 år behandling med tamoxifen versus anastrozol. Efter 28 mdr. var risikoen for fraktur 1% i tamoxifengruppen mod 2% i anastrozolgruppen. Også denne forskel var signifikant. (Slide 6).

Slide 6



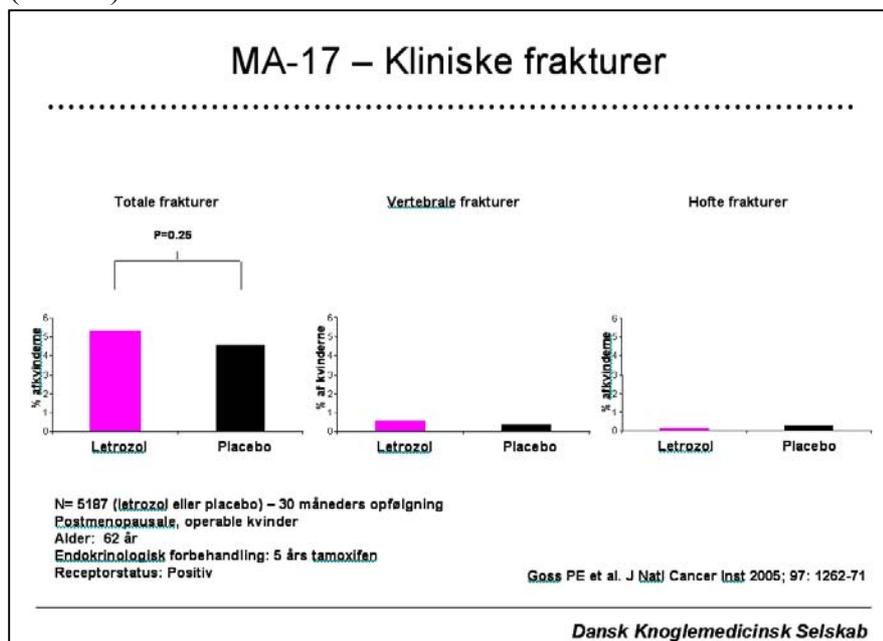
I IES studiet, anvendes samme design idet patienterne efter 2-3 års behandling med tamoxifen blev randomiseret til yderligere 2-3 års behandling med tamoxifen versus exemestan. I studiet indgik 4742 patienter. Med 56 måneders opfølgning fik 7% af patienterne, fraktur under exemestanbehandling sammenlignet med 4.9% under tamoxifenbehandling. Denne forskel var signifikant. (slide 7)

Slide 7



MA-17 studiet omfattede 5187 kvinder, som havde fået 5 års behandling med tamoxifen og derefter blev randomiseret til letrozol eller placebo. Her var der efter 30 måneders opfølgning ikke signifikant flere patienter med fraktur i letrozol gruppen (5.3% på letrozol vs 4.6% på placebo). Imidlertid forekom selvrapporteret osteoporose signifikant hyppigere på letrozol end på placebo.

(Slide 8)



Det er logisk at forskellen mellem aromatasehæmmer og placebo er mindre end forskellen mellem aromatasehæmmer og tamoxifen. Den mest relevante sammenligningsgruppe må dog nok siges at være tamoxifen, da det er den behandling patienterne ville have fået, hvis de ikke havde fået aromatasehæmmere.

Det kan konkluderes, at aromatasehæmmerbehandling øger risikoen for fraktur, og selv om der er forskelle mellem studierne, ser effekten på knoglerne ud til at gælde for alle tre aromatasehæmmere. Forskellene mellem aromatasehæmmere og tamoxifen/placebo støttes af mindre studier på BMD. Studier har vist, at bisfosfonater modvirker aromatasehæmmer-induceret knogletab og Medicintilskudsnet har anerkendt behandling med aromatasehæmmer, som en risikofaktor således at patienter med en BMD T-score mindre end $-2,5$ kan få enkelttilskud til behandling med bisfosfonat.

Der er aktuelt ca. 4000 patienter i aromatasehæmmerbehandling i Danmark, hvoraf de ca. 250 er blevet skannet, da de er med i et forsøg. Derudover er det estimeret, at der vil være ca. 1200 nye tilfælde årligt. Med den forbedrede overlevelse der er for patienter med primær højrisiko, receptor positiv cancer mammae mener Dansk Knoglemedicinsk Selskab, at man bør overveje at udrede patienter, som skal behandles med aromatasehæmmere, med BMD skanning. På denne måde vil man få mulighed for at tage stilling til evt. anti-osteoporotisk behandling hos patienter med særlig høj frakturrisiko.

Brug og diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i Danmark.

Allan Jensen

Baggrund og formål

Tidlig og korrekt diagnosticering af brystkræft er af meget stor betydning for patienternes overlevelse. Mammografi er den mest anvendte diagnostiske teknik, der benyttes til brystkræftudredning, og er i dag den mest udbredte undersøgelsesmetode på verdensplan. Mammografi bruges til to fundamentalt forskellige formål som ofte bliver forvekslet selvom de er forskellige i filosofi, organisation og struktur. De to undersøgelsestyper er:

En klinisk mammografiundersøgelse som en undersøgelse der består af 1) en klinisk undersøgelse og 2) billeddiagnostik (mammografi og/eller ultralyd). Den kliniske mammografiundersøgelse benyttes til at identificere brystkræft hos kvinder med kliniske symptomer eller andre tegn på sygdommen. Den kliniske mammografi suppleres ofte med en nålebiopsiundersøgelse og disse undersøgelsestyper udgør tilsammen de vigtigste diagnostiske modaliteter i *brystkræftudredningen*, der bør organiseres efter principperne for triple-diagnostik. I Danmark er klinisk mammografi tilgængelig for alle personer der har en henvisning fra en alment praktiserende læge.

Mammografiscreening består udelukkende af en mammografiundersøgelse og tilbydes kvinder uden erkendte symptomer på brystkræft. I Danmark foretages mammografiscreening primært i forbindelse med organiserede mammografiscreeningsprogrammer, hvor kvinder i aldersgruppen 50-59 år tilbydes mammografiscreening hver andet år. Hovedformålet med mammografiscreening er, at reducere dødeligheden af brystkræft ved at finde kræft i stadier, der er for små til at kunne føles af kvinden selv eller hendes læge, og derved forbedre overlevelsesprognosen.

I modsætning til organiseret mammografiscreening, hvis organisation og kvalitet er godt belyst i mange nationale og internationale undersøgelser, er klinisk mammografi undersøgt i langt mindre grad. (Slide 1,2) De organisatoriske rammer for klinisk mammografi varierer meget fra land til land og der foreligger kun få publikationer der beskriver de organisatoriske forhold. Desuden vides ikke meget om hvordan den diagnostiske kvalitet (sensitivitet, specificitet og accuracy, samt positiv og negativ prædiktiv værdi) af klinisk mammografi varierer mellem forskellige typer af klinikker, hvordan den diagnostiske kvalitet varierer mellem forskellige regioner/lande, og hvordan organisatoriske faktorer (f.eks. kliniktype og antallet af kliniske mammografiundersøgelser udført pr. klinik eller pr. radiolog pr. år) påvirker den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi. Der er aldrig blevet foretaget en landsomfattende undersøgelse af klinisk mammografi, hvilket sandsynligvis skyldes de potentielle problemer i forbindelse med indsamling af valide data. I Danmark har vi fordelene af at have adgang til populationsbaserede og kliniske databaser af høj kvalitet, der kan sammenkædes ved hjælp af personnummeret. Danmark er yderligere kendetegnet ved en lav overlevelse af brystkræft sammenlignet med f.eks. de andre nordiske lande. Årsagen til dette er bl.a. blevet tilskrevet det forhold at danske brystkræftpatienter har større og mere avancerede tumorer ved diagnosetidspunktet hvilket kunne tilskrives en ikke-optimal kvalitet af brystkræftudredningen i Danmark. Denne formodning underbygges yderligere af det forhold at en undersøgelse af danske mammografiapparaters kvalitet fra 1997 viste at 1 ud af 5 mammografiapparater havde en uacceptabel lav teknisk kvalitet.

Slide 1

HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF COPENHAGEN



Hidtidig forskning – mammografi screening

Hovedparten af den hidtidig forskning er dedikeret til **MAMMOGRAFI SCREENING**, f.eks.:

- Evalueringer af randomiserede undersøgelser (bl.a. de svenske)
- Evalueringer af organiserede mammografiscreeningsprogrammer (H:S og Fyns Amt)
- Undersøgelser af organiserede mammografiscreeningsprogrammers "early outcome measures"

Desuden findes der veletablerede retningslinjer for korrekt udførsel af organiseret mammografiscreening (European guidelines....Perry et al.).

Slide 2

HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF COPENHAGEN



Hidtidig forskning – klinisk mammografi

ORGANISATION og **DIAGNOSTISK KVALITET** af **KLINISK MAMMOGRAFI** er ikke belyst i nær så høj grad.

Både EUSOMA¹ (European Society of Mastology) Sundhedsstyrelsen² har udsendt retningslinjer for organisation klinisk mammografi.

- Ingen undersøgelse af om klinisk mammografi i Danmark udføres i overensstemmelse med disse retningslinjer

Enkelte undersøgelser har undersøgt den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi på klinikniveau (4 undersøgelser) og på samfundsniveau (1 undersøgelse).

- Der findes ingen samlet undersøgelse af den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi i Danmark.

¹Perry NM. Quality assurance in the diagnosis of breast disease. Eusoma Working Party. Eur J Cancer 2001; 37:159-72.
²Sundhedsstyrelsen. Vejledning om diagnostisk udredning af patienter med symptomer på eller hvor der er mistanke om brystkræft. 1999.

Der er derfor en velbegrunder baggrund for at undersøge forbruget, organisationen og den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi i Danmark.

Formålet med nærværende registerbaserede studie er derfor følgende:

Delformål 1:

At belyse den overordnede organisation af brystkræftudredningen i Danmark, herunder:

- At undersøge om brystkræftudredningen i Danmark (for år 2000 og 2002) udføres i overensstemmelse med Danske og Europæiske anbefalinger (EUSOMA - European Organisation of Mastology) vedrørende: 1) generel organisation, 2) diagnostiske udredningsprocedurer og 3) volumenkrav.

Delformål 2:

At bestemme den diagnostiske kvalitet (sensitivitet, specificitet, accuracy, positiv og negativ prædiktiv værdi) af klinisk mammografi i Danmark for år 2000, herunder:

- At bestemme den samlede diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi i Danmark i år 2000.
- At undersøge variationen i diagnostisk kvalitet mellem klinikker.
- At identificere organisatoriske faktorer associeret med høj diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi.

MATERIALE

Der eksisterer ingen central database indeholdende data over kliniske mammografiundersøgelser foretaget i Danmark, ligesom der heller ikke findes et centralt register med navnene på de klinikker der udfører klinisk mammografi. Klinikkerne blev derfor identificeret via Statens Institut for Strålehygiejne, der er i besiddelse af et register over alle røntgenapparater i Danmark. (slide 3)

Slide 3

HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF COPENHAGEN

Materiale

Klinisk mammografi i 2000

- Klinikkerne blev identificeret via Statens Institut for Strålehygiejne
- Alle klinikker gav tilsagn om deltagelse i projektet
- Der gennemførtes interview omhandlende klinikken's organisation
- Individdata vedrørende de kliniske mammografiundersøgelser blev indsamlet enten direkte fra de enkelte klinikker eller fra amternes sundhedsforvaltninger

Klinisk mammografi i 2002

- Spørgeskemaer omhandlende organisation og aktivitet udsendt til offentlige klinikker
- Disse data blev oprindeligt indsamlet af Sundhedsstyrelsen til brug for evaluering af Kræftplanen

Samtlige klinikker blev kontaktet pr. brev med anmodning om formel deltagelse i nærværende projekt og udlevering af individdata for personer der i år 2000 fik foretaget en klinisk mammografiundersøgelse. I løbet af 2001 havde alle klinikker givet tilsagn om at ville deltage i projektet og udlevere individdata. Før der blev taget kontakt til de enkelte klinikker, var der indhentet tilladelse til at udføre nærværende projekt fra Datatilsynet og Sundhedsstyrelsen.

Individdata vedrørende de kliniske mammografiundersøgelser blev indhentet enten direkte fra de enkelte klinikker, eller fra amternes sundhedsforvaltninger, i de tilfælde hvor amtet lå inde med data for alle sygehuse i det enkelte amt. Data blev herefter sammenkørt i én homogen database med en ensartet datastruktur for samtlige individdata vedrørende kliniske mammografiundersøgelser udført i Danmark i 2000.

I den færdige database (slide 4) blev hver enkelt klinisk mammografiundersøgelse registreret som en record. Personer med flere uafhængige undersøgelsesdatoer blev dermed registreret som flere records. Hver record indeholder følgende grundvariable:

- CPR-nummer
- Bopælsamt
- Kliniknavn
- Type af klinik
- Klinikens beliggenhed (amt)
- Dato for undersøgelse
- Billeddiagnostisk undersøgelsestype (mammografi og/eller ultralyd)
- Diagnose (normal, benign, atypisk, malignitetssuspekt eller malign undersøgelse)

Slide 4

HEALTH SCIENCES
UNIVERSITY OF COPENHAGEN

Database (2000-data)

Inkluderet:

- Data vedrørende alle kliniske mammografiundersøgelser på offentlige og private klinikker i 2000
- En record = én klinisk mammografiundersøgelse = en patientkontakt

Ekskluderet:

- Supplerende udredninger ifm. de organiserede screeningsprogrammer
- Kliniske (mammografi)undersøgelser med ultralyd som eneste billeddiagnostiske modalitet

Nøglevariable:

- CPR-nummer, undersøgelsesdato, bopælsamt, kliniknavn, billeddiagnostisk undersøgelsestype, resultat (diagnose) af undersøgelsen

Ikke tilgængelig data:

- Brystets densitet, henvisningsårsag

For at belyse delformål 1 blev der desuden benyttet data vedrørende antallet af personer der i år 2002 fik foretaget en klinisk mammografiundersøgelse på offentlige klinikker. Disse data blev indsamlet af Sundhedsstyrelsen i forbindelse med evalueringen af Kræftplanens gennemførelse.

METODER

Delformål 1: Anbefalinger for brystkræftudredning

Det blev undersøgt om brystkræftudredningen i Danmark (for år 2000 og 2002) udføres i overensstemmelse med Danske og Europæiske anbefalinger (EUSOMA) vedrørende: 1) generel organisation, 2) volumenkrav, og 3) diagnostiske udredningsprocedurer.

Slide 5

HEALTH SCIENCES UNIVERSITY OF COPENHAGEN		EUSOMA guidelines	
	(Privat) diagnostisk mammografiklinik		(Offentlig) diagnostisk brystcenter
Organisation	-	Integreret diagnostisk system	Samme-dags diagnose
Udrednings procedurer	Klinisk mammografi	Triple-diagnostik	Ultralyd/sterotaktisk valøgt nålebiopsi
Aktivitetsvolumen	Klinik ≥ 1000/år	Klinik ≥ 2000/år	Radiolog ≥ 1 radiolog ≥ 1000/år

Delformål 2: Diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi

Den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi blev i Danmark for år 2000 blev fundet ved at sammenligne resultatet af den kliniske mammografiundersøgelse med kvindens cancerstatus efter en opfølgingsperiode på 2 år. Følgende diagnostiske kvalitetsmål blev inkluderet i undersøgelsen: sensitivitet, specificitet og accuracy. Definitionen af de diagnostiske kvalitetsmål er følgende:

1. Sensitivitet: $\text{sand positive} / (\text{sand positive} + \text{falsk negative})$. Sensitiviteten er andelen af positive mammogrammer blandt bryster der diagnosticeres med brystkræft i opfølgingsperioden.
2. Specificitet: $\text{sand negative} / (\text{sand negative} + \text{falsk positive})$. Specificiteten er andelen af negative mammogrammer blandt bryster der ikke blev diagnosticeret med brystkræft i opfølgingsperioden.
3. Accuracy: $(\text{sand negative} + \text{sand positive}) / (\text{sand negative} + \text{sand positive} + \text{falsk positive} + \text{falsk negative})$. Accuracy er andelen af korrekt diagnosticerede kvinder blandt alle kvinder med en klinisk mammografiundersøgelse.

Vi opgjorde den samlede diagnostiske kvalitet i Danmark i år 2000 og den diagnostiske kvalitet for hver klinik. Herudover blev det undersøgt hvordan følgende faktorer (forklarende variable) influerede på den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi:

- Kvindens alder
- Kliniktype
- Antal kliniske mammografier udført pr. klinik pr. år (MAM/KLINIK).
- Om klinikken havde mindst én radiolog som udførte et vist minimums antal kliniske mammografier pr. år (MAM/RAD).

Effekten af de forklarende variable på sensitiviteten og specificiteten blev analyseret for hver forklarende variabel for sig i en univariat logistisk regressions analyse, og for alle forklarende variable i en multivariat logistisk regressions analyse, hvor effekten af hver forklarende variabel

blev justeret for effekten af de fire andre forklarende variable i modellen. Effekten af de forklarende variable på accuracy blev også analyseret. Sensitiviteten giver et mål for klinikkens evne til at diagnosticere de syge som værende syge, og specificiteten giver et mål for klinikkens evne til at diagnosticere de raske som værende raske. Accuracy kombinerer sensitiviteten og specificiteten, og giver ét samlet mål for klinikkens/radiologens evne til både at diagnosticere de syge som værende syge, og til at diagnosticere de raske som værende raske.

RESULTATER OG DISKUSSION

Brug af klinisk mammografi i Danmark

I alt blev 55 163 kliniske mammografiundersøgelser foretaget blandt 53 658 forskellige personer i Danmark i år 2000 inkluderet i nærværende undersøgelse. 47 953 (87 %) kliniske mammografiundersøgelser blev udført på 32 offentlige klinikker, 6616 (12 %) blev udført på de 12 privatklinikker, og 594 (1 %) af de kliniske mammografiundersøgelser blev udført på de tre privathospitaler. Over halvdelen af de kliniske mammografiundersøgelser blev udført hos kvinder i aldersgruppen 40-59 år.

Blandt kvinder i aldersgruppen 20-89 år fik kun 2,6 % foretaget en klinisk mammografiundersøgelse i år 2000. Dette tal er lavt sammenlignet med tilgængelige data fra andre europæiske lande. Historisk set, har brugen af klinisk mammografi også været relativt begrænset i Danmark. Siden midten af 1980'erne, har der kun været en svag, jævn stigning i antallet af klinisk mammografier. Årsagerne til det lave forbrug af klinisk mammografi i Danmark vides ikke. Fordele og ulemper vedrørende mammografiundersøgelser, især mammografiscreening, har været stærkt debatteret i Danmark gennem årene. Det kan ikke udelukkes at denne debat, har skabt forvirring blandt de potentielle brugere af mammografiundersøgelser, og at debatten dermed er en medvirkende årsag til det lave forbrug af mammografiundersøgelser i Danmark.

Slide 6

		2000		2002	
Kliniktype	Antal klinikker	Antal kliniske mammografi undersøgelser	Antal klinikker	Antal kliniske mammografi undersøgelser	
Offentlige klinikker	32	47,953 (87%)	27	52,875	
Private klinikker	12	6616 (12%)	11	NA	
Private sygehuse	3	594 (1%)	4	NA	
I alt	48	55,163	44	NA	

År 2000: gennemsnit: 1174; største klinik: 5611; mindste klinik: 48

Anbefalinger for brystkræftudredning

Brystkræftudredningen i Danmark er blevet centraliseret på et mindre antal af offentlige diagnostiske brystcentre i perioden 2000 (32 diagnostiske brystcentre) til 2002 (25 diagnostiske brystcentre). (slide 7) I samme periode har antallet af private mammografiklinikker ligget relativt konstant. Hovedparten af de offentlige diagnostiske brystcentre efterlevede anbefalingerne fra Sundhedsstyrelsen og EUSOMA mht. organisation (integreret diagnostisk system og mulighed for samme-dags-diagnose) og udredningsprocedurer (triple-diagnostik og mulighed for ultralyd/stereotaktisk vejledt nålebiopsi). (slide 7).

Slide 7

Guidelines		Offentlige diagnostiske brystcentre		Private diagnostiske mammografiklinikker
		2000	2002	2000
Organisation	Integreret diagnostisk system	32 (100%)	25 (100%)	-
	Samme-dags diagnose	28 (88%)	24 (96%)	-
Udredningsprocedurer	Triple-diagnostik	30 (94%)	25 (100%)	-
	Ultralyd/stereotaktisk vejledt nålebiopsi	27 (84%)	25 (100%)	-
Aktivitetsvolumen	Klinik ≥ 2000 år ≥ 1000 år	8 (25%)	11 (44%)	2 (17%)
	Radiolog ≥ 1 radiolog ≥ 1000 år ≥ 1 radiolog ≥ 500 år	9 (28%)	14 (56%)	3 (25%)

En noget lavere andel af de offentlige diagnostiske brystcentre efterlevede volumenanbefalingerne fra EUSOMA. På trods af at brystkræftudredningen er blevet samlet på færre diagnostiske brystcentre, var der stadig i 2002, 14 ud af 25 diagnostiske brystcentre (56 %) der ikke udførte minimum 2000 kliniske mammografiundersøgelser pr. år, og 44 % af de diagnostiske brystcentre havde ikke ansat en radiolog der varetog minimum 1000 kliniske mammografiundersøgelser pr. år. (slide 7). Yderligere centralisering af den offentlige kliniske mammografiaktivitet i Danmark kan derfor anbefales. Denne proces ser imidlertid ud til at være i gang, da der fra år 2002 til år 2005 er sket et yderligere fald i antallet af diagnostiske brystcentre så det totale antal nu er 23. Herudover er aktiviteten i 10 ud af 15 amter (H:S regnes i denne forbindelse som et amt) centraliseret på ét enkelt diagnostisk brystcenter.

Blandt privatklinikkerne med en overenskomst med den offentlige sygesikring, var der kun ganske få klinikker der levede op til EUSOMAS volumen anbefalinger i år 2000. Selvom mammografiaktiviteten på privatklinikkerne er steget i perioden 2000 til 2005, bør resultatet inddrages i en kommende diskussion af henvisningsmønstret til klinisk mammografi i Danmark.

Diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i Danmark

Efter en 2-årig opfølgingsperiode havde kliniske mammografi i Danmark i år 2000 en samlet sensitivitet på 75 %, en specificitet på 99 %, en accuracy på 98 %, en positive prædiktiv værdi på 81 % og en negative prædiktiv værdi på 99 %.

På trods af Sundhedsstyrelsens og DBCG's landsdækkende retningslinjer for organisation og udredningsprocedurer vedrørende klinisk mammografi og på trods af, at hovedparten af klinikkerne efterlevede disse anbefalinger, var der i år 2000 en stor variation i den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi i Danmark.

Kun 2 amerikanske studier har tidligere undersøgt den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi på samfunds niveau. Sammenlignet med disse studier havde klinisk mammografi i Danmark en sammenlignelig sensitivitet, men en markant højere specificitet og prædiktiv positiv værd. Forbeholdt for forskelle i designet mellem de tre studier viser denne sammenligning, at langt færre kvinder får stillet en falsk positiv diagnose i Danmark sammenlignet med USA. Dette resultat indikerer videre, at der i USA sendes mange flere kvinder unødigt til videre undersøgelse/behandling, mens dette ikke er tilfældet i Danmark. Resultaterne fra nærværende undersøgelse viser dermed, at klinisk mammografi i Danmark generelt opererer med en overordnet høj sensitivitet, og at kun en minimal andel af kvinderne får stillet en falsk positiv diagnose ved den kliniske mammografiundersøgelse.

Analyserne af de organisatoriske faktorer (kliniktype, MAM/KLINIK og MAM/RAD) indflydelse på den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi viste, at radiologens evner/erfaring havde en større betydning end størrelsen og typen af mammografiklinikken. Resultaterne viste, at klinikker hvor minimum én radiolog varetog mere end 1000 kliniske mammografier pr. år havde en signifikant højere accuracy en klinikker hvor den meste erfarne radiolog varetog mindre end 500 klinisk mammografiundersøgelser pr. år. Accuracy af klinisk mammografi var højest i klinikker af middel størrelse, mens der ikke var forskel i accuracy mellem offentlige og privat klinikker. Resultaterne af de organisatoriske faktorer indflydelse på den diagnostiske kvalitet af klinisk mammografi viser dermed, at diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi i højere grad er bestemt af radiologens erfaringsgrundlag/ekspertise end af størrelsen og typen af klinik.

Baseret på disse resultater, er det derfor tankevækkende at kun 28 % af de offentlige diagnostiske brystcentre i år 2000 og 56 % i år 2002 efterlevede anbefalingerne fra EUSOMA om at diagnostiske brystcentre bør have ansat minimum én radiolog der varetager minimum 1000 klinisk mammografiundersøgelser pr. år. Blandt de private klinikker var det kun 20 % der efterlevede EUSOMAS anbefaling om, at en klinik skal have ansat minimum én radiolog som udfører minimum 500 kliniske mammografiundersøgelser pr. år. Da resultaterne i nærværende undersøgelse viste, at en høj diagnostisk kvalitet af klinisk mammografi er tæt koblet med radiologernes erfaringsgrundlag kan det derfor anbefales, at der bliver taget initiativer for at højne radiologernes erfaringsgrundlag/ekspertise på de enkelte klinikker.

National screening i Danmark af BRCA1 og BRCA2 genmutationsbærere med MR-scanning af brystet kontra klinisk mammografi.

Ilse Vejborg.

Protokol ID: DBCG07MRBRCA.

Danmark har en høj forekomst af brystkræft og en høj dødelighed. Genetisk disposition til brystkræft udgør mellem 5-10% og en stor andel af disse cancere ses hos BRCA1 og BRCA2 genmutationsbærere. (Slide 1).

Slide 1

National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere: MR kontra klinisk mammografi

Baggrundsviden

1. Autosomal dominant arvelig disposition ses hos 5-10% af kvinder med mammacancer
2. Op til 90 % (stor international variation) af disse kvinder har BRCA 1/2 mutationer
3. Kvinder med BRCA 1/2 har signifikant højere risiko for mammacancer allerede fra 25-års alderen
4. Mammacancerne er ofte østrogenreceptor negative og lavt differentierede => kort præsymptomatisk fase
5. Udenlandske studier viser, at cancerne hos BRCA1-bærere oftere har en kontinuer "pushing-margin" og sjældnere er associeret m. DCIS

Punkt 3,4,5 => reducerer effektiviteten af mammografiscreening

IV, 2007

Cancerne hos kvinderne med høj genetisk risiko ses i en yngre aldersklasse end baggrundsbefolkningen; i en aldersgruppe hvor der ikke er konsensus om værdien af mammografiscreening. Ydermere synes mammografi at have en meget lav sensitivitet hos BRCA genbærere. (Slide 2).

Slide 2

National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere: MR kontra klinisk mammografi

Baggrund for projektet

Årlig screening m. klinisk mammografi tilbydes aktuelt i DK, men...:

- Mammografi: Mange studier viser samstemmende en lav sensitivitet hos BRCA -bærere (men få studier belyser gevinsten ved ultralydsscanning)
- Screening starter i ung alder
- Udenlandske studier viser, at omkring 50% optræder som intervalcancer mellem de årlige screeninger
- Hos ca.50% er sygdommen spredt til axillen på diagnosetidspunktet

→ **Behov for ny screeningsmetode**

MR har i flere studier vist lovende resultater som screeningsmetode hos BRCA-bærere

IV, 2007

Flere udenlandske studier har vist, at mere end 50% af cancerne optræder som intervalcancer mellem to mammografiundersøgelser og at ca. halvdelen har spredt sig til lymfeknuderne i axillen på diagnosetidspunktet. For at en screeningsundersøgelse vil have betydning for kvindens overlevelse, er det vigtigt at canceren opdages tidligere, før den har spredt sig.

Der foreligger endnu ikke studier som belyser betydning af screening på overlevelsen hos disse kvinder, men flere studier har samstemmende vist, at MR kan være en screeningsmetode, der fremskynder diagnosetidspunktet.

I den internationale litteratur rekommanderes yderligere studier som kan understøtte disse resultater. Med start fra januar 2007 påbegyndes et nationalt projekt med screening af verificerede BRCA1/2 bærere med på den ene side mammografi kombineret med ultralyd og på den anden MR-scanning af mammae. Studiets design fremgår af slide 3, studiepopulation og eksklusionskriterier af slide 4 og 5.

Slide 3

National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere: MR kontra klinisk mammografi

Studiedesign

- **Prospektiv undersøgelse**, hvor den diagnostiske sikkerhed vurderes ved årlig screening med på den ene MR og på den anden kombination af klinisk undersøgelse, mammografi og UL
- **Dobbeltgranskning** med konsensus af hhv. MR / mammografi uden kendskab til resultatet af den anden modalitet (blindet)
- Studiedesignet tillader yderligere undersøgelser og kontrol af uspecifikke forandringer
- MR foretages mellem 5. og 15.dag i menstruationscyklus (**præmenopausale**)
- Patologipræparater (maligne) revurderes af ekspert i mammapatologi

IV_2007

Slide 4

National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere: MR kontra klinisk mammografi

Studiepopulation

- Kvinder i aldersgruppen 25 -70 år med verificeret risikogivende BRCA 1/2 genmutation; henvist til årlig billeddiagnostisk screening

Pr. 1.april 2006 er der registreret 318 BRCA1/2 familier i DK
613 kvinder er testet positive for BRCA1/2
(Anne-Marie Gerdes, personlig meddelelse)

IV_2007

Slide 5

National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere: MR kontra klinisk mammografi

Eksklusions-kriterier

- **Generel kontraindikation mod MR**
- **Graviditet eller laktation**
- **Alder < 25 og > 70 år**
- **Bilateral mastektomi**
- **Igangværende kemoterapi**
- **Metastatisk brystkræft**
- **Umyndige**
- **Brystkirurgi indenfor 6 måneder**
- **Strålebehandling indenfor 12 måneder**

Det primære formål med projektet er, at undersøge om MR-scanning af brysterne hos kvinder med risikogivende BRCA1 og BRCA2 mutationer har en større diagnostisk sikkerhed end klinisk mammografi bestående af klinisk undersøgelse, mammografi og ultralydsscanning i DK, og om MR i så fald kan stå alene eller skal kombineres med klinisk mammografi. (Slide 6).

Slide 6

National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere : MR kontra klinisk mammografi

Formål

- At vurdere den diagnostiske sikkerhed ved MR kontra mammografi kombineret med UL ved screening af kvinder med BRCA1/2
- Kan/skal MR erstatte eller kombineres med klinisk mammografi?
- Kan der udpeges en undergruppe hvor MR er særlig anbefalelsesværdig?
- Adskiller cancerne hos BRCA kvinderne sig fra cancerne i baggrundsbefolkningen i DK ?

TV_2007

Henvi sning af egnede personer sendes til en af de deltagende radiologiske afdelinger (Slide 7)

Slide 7

National screening af MR kontra klinisk mammografi: BRCA 1/2 genmutationsbærere

Henvi sning til billeddiagnostisk undersøgelse

Henvi sning til MR (påført sidste menstruationsdag, **præmenopausale**) +
Samtykkeerklæring (kan evt. underskrives på radiologisk afd.) +
MR-kontrolskema

sendes til deltagende afdeling:

RH, Hjørring, Odense, Esbjerg, Svendborg

TV_2007

De billeddiagnostiske fund registreres som vist på slide 8

Slide 8

National screening af MR kontra klinisk mammografi: BRCA 1/2 genmutationsbærere

Registrering af billeddiagnostiske fund

A: Densitet på mammografi (4 kategorier)

B: BIRADS kategorier

0. Yderligere undersøgelse påkrævet
1. Normal
2. Benign
3. Atypisk, formentlig benign
4. Suspekt
5. Malign
- (6. Biopsisk verificeret malign)

Definition af benign/malign ved udregning af diagnostisk sikkerhed:
Kategori :1,2,3 = benign Kategori :4,5 = malign

Falsk positiv: Billeddiagnostisk fund kategoriseret som 4 eller 5, hvor nålebiopsi/operationsresultat eller efterfølgende observationsperiode på 1 år ikke viser cancer

Falsk negativ: Billeddiagnostisk fund kategoriseret som 1,2,3 , hvor histologisk us. indenfor 1 år viser malignitet eller ved triple konsensus v. palpation+mammografi/UL+ nålebiopsi for malignitet (gældende for MR)

TV_2007

Slide 9

*National screening af BRCA 1/2 genmutationsbærere :
MR kontra klinisk mammografi*

Projektansvarlige

Ilse Vejborg, Radiologisk afd. **RH**
Carsten Conrad, Radiologisk afd. **Hjørring**
Leslie Christensen, Radiologisk afd. **Svendborg**
Lisbeth Larsen, Mammograficenteret, **Odense**
Stig Møller Nielsen, Radiologisk afd. **Esbjerg**
og
Susanne Møller, Sekretariatet **DBCG**
Bent Ejlersen, **DBCGs genetiske udvalg**
Fritz Rank, **Patologi** afd. **RH**
Anne Marie Gerdes, **DBCGs genetiske udvalg**
Niels Kroman, **Mammakirurgisk** afd. **RH**

TV, 2007

Referencer :

1. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Gen* 1998;62:676-689.
2. Szabo CI, King MC. Population genetics of BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1997;60:1013-1020.
3. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1138-1145.
4. Brekelmans CTM, Seynaeve C, Bartels CCM, et al. Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *J Clin Oncol* 2001; 19:924-930.
5. Komenaka IK, Dittkoff BA, Joseph KA, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 2004; 100:2079-2083.
6. Warner E, Plewes D, Kimberley AH, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292: 1317-1325.
7. Kuhl KK, Schmutzler R, Leutner C, et al. Breast MR imaging in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results. *Radiology* 2000; 215:267-279.
8. Sardanelli F, Giuseppetti G, Panizza P, et al. Sensitivity of MRI versus mammography for detecting foci of multifocal, multicentric breast cancer in fatty and dense breast using whole-breast pathologic examination as gold standard. *AJR* 2004; 183:1149-1157.
9. Stoutjesdijk M, Boetes C, Jager G, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:1095-1101.
10. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004; 351:427-437.
11. Leach M. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study. (MARIBS). *Lancet* 2005;365:1769-1778.
12. Tilanus-Linthorst M, Obdeijn I, Bartels K, et al. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 63:53-60.
13. Elmore J, Armstrong K, Lehman C, et al. Screening for breast cancer. *JAMA* 2005; 293:1245-1256.
14. Liberman L. Breast cancer screening with MRI – what are the data for patients at high risk? Editorial. *N Engl J Med* 351; 5:497-500.
15. Morrow M. Magnetic Resonance Imaging in breast cancer. One step forward, two steps back? Editorials. *JAMA* 2004; 292:2779-2780.
16. American Society of Breast Disease. Policy statement. The use of magnetic resonance imaging of breast (MRIB) for screening of women at high risk of breast cancer. 2004.
www.asbd.org