

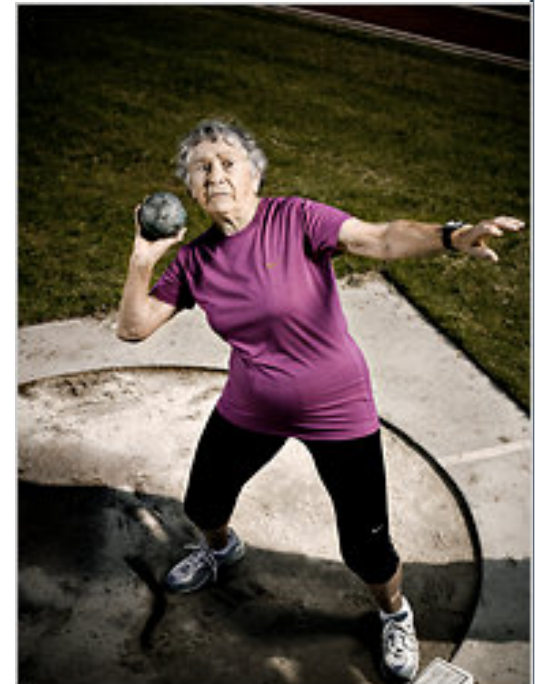
**Mammacarcinoom bij bejaarden:
Hoe hoog ligt de lat?
Harderwijk 2014**

Léonie Smit, chivo chirurgische oncologie
Marjolein Smidt, chirurg-oncoloog
Maastricht University Medical Center+

Disclosures

Mogelijk relevante relaties met bedrijven:

- Sponsoring of onderzoeksgeld
 - Sanofi-Aventis
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
 - Roche
- Aandeelhouder
 - -
- Andere relatie, namelijk
 - -



Hoe hoog ligt de lat?

Discussie over “minder goede behandeling” oudere borstkankerpatiënten tot “undertreated elderly”

Wat is de context:

- Wie is de oudere patiënt?
- Hoe hoog ligt die lat?
- Onderbehandelen, in NL?
- Radiotherapie / SWK
- En nu?



Hoe hoog ligt de lat? wat is "oudere"

- Varieert per studie
- Ondergrenzen vanaf 60 jaar
- Weinig geïncludeerd in studies obv leeftijdsgrens en/of comorbiditeit
- Med. leeftijd stijgt
- Incidentie stijgt



Hoe hoog ligt de lat? Wat is onderbehandeling?

- Weinig evidence
- Ondanks toenemende incidentie onder ouderen (ruim 40% pt > 65jr) < 10% 65+ in studies!
- Vergelijking "oudere" met "jongeren"
- Als uitkomstmaten vaak LR / 2e primaire



Hoe hoog ligt de lat?

Wat is goed, wat is undertreated?

- Criteria voor “onderbehandeld”:
 - Geen okselbehandeling bij invasief carcinoom
 - Geen RT na mammasparende chirurgie
 - Geen HT bij ER+
 - Geen ChT bij N+
 - Geen ChT bij ER- met T2
- Kan vergelijkbare behandeling het doel zijn?



Hoe hoog ligt de lat? Wat is goed, wat is undertreated?

1978-2012: 2447 pt, 382 $\geq$ 71jr

- Verschillen in tumorkenmerken, ingezette therapie etc
- Geen verschil in LR en afstandsmetastasen
- 2 groepen ouderen: goed vs onderbehandeld
- 51% ouderen (n=190) "onderbehandeld" min 1 criteria
- 5-jr LR vrije overleving: 91% vs 93%
- M+ ziekte 9% vs 4%
- 5-jaars M+ vrije overleving: 93% vs 89%
- 44% "onderbehandelde" pt vs 29% anderen overleden zonder tekenen van recidief mamma

Dus "onderbehandelde" patientengroep al een (natuurlijk) geselecteerde groep patienten?

Behandelplan op maat wat is goed, wat is undertreated

Conclusie/discussie:

- Onderbehandeling bevestigd?
- Echter geen slechtere outcome



Malik. J Cancer Epidemiology. 2013

Hoe hoog ligt de lat in Nederland?

- 1995-2005: 127.805 pt

leeftijd	N	%	
15-65	78449	61,4	
65-69	13029	10,2	} 38,6%
70-74	12550	9,8	
75-79	9682	7,6	
80-84	7883	6,2	
85-89	4509	3,5	
90-94	1470	1,2	
>95	233	0,2	



Situatie in Nederland

Therapie	leeftijd							P
	15-65	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	≥90	
Chirurgie muv T4 en M1	99,2	98,8	97,7	93,3	83,2	64,6	41,2	<0,001
RT na BSC	91,4	90,9	90,3	86,3	70,8	35,9	14,6	<0,001
LK-dissectie	66,2	62,5	61,3	64,3	55,2	39,0	19,9	<0,001
Adj syst therapie	78,5	70,7	66,9	63,8	59,7	57,0	53,3	<0,001
ablatio	45,0	46,0	54,3	68,6	78,6	82,2	76,2	<0,001
HT mono	0,8	2,0	3,8	9,5	18,1	31,1	47,3	<0,001

Hoe hoog ligt de lat in Nederland?

Minder behandeling conform alg richtlijn:

- Minder chirurgie (41% bij 90+)
- Vaker alleen hormoontherapie (47% bij 90+)
- Minder targeted en chemotherapie
- Minder radiotherapie (15% bij 90+)
- Vaker mastectomie



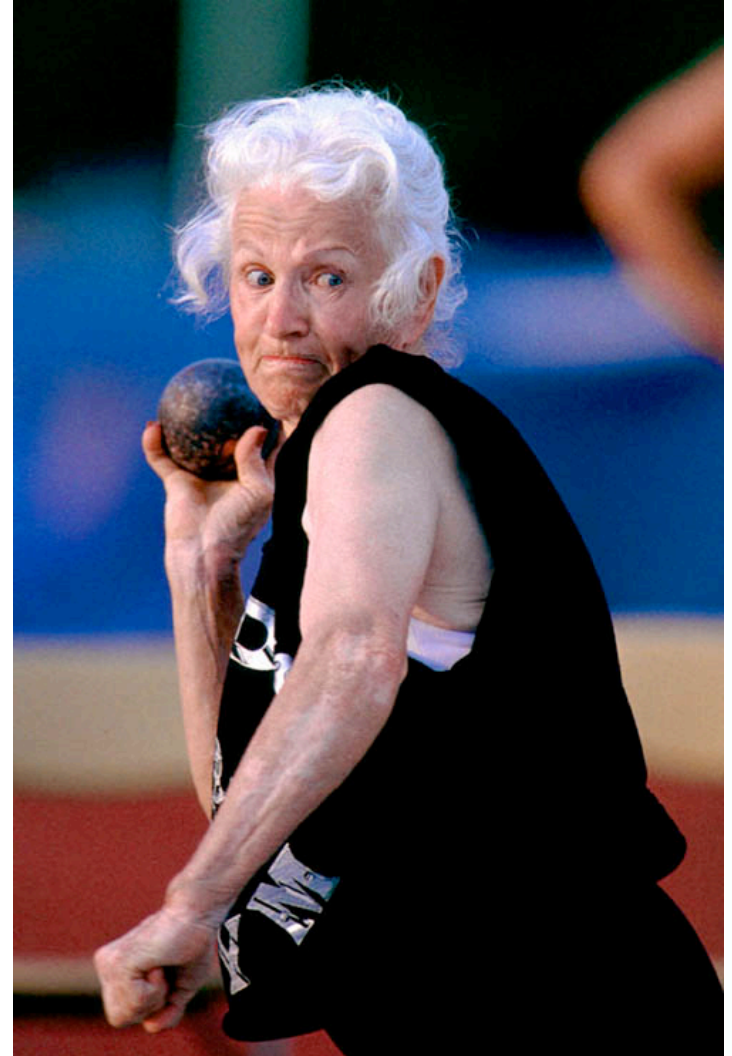
Hoe hoog ligt de lat in Nederland?

Conclusie/discussie nogmaals:

- Onderbehandeling bevestigd?
- Echter geen slechtere outcome

Kloppen de criteria wel?

Moeten ouderen wel voldoen aan de richtlijn?



Zonder radiotherapie?

Inleiding:

- 2004 CALGB study: geen RT na BCS bij 70+ en hormonale therapie = weinig invloed op LR + geen invloed OS
- National Comprehensive Cancer Network
Radiotherapie: na BCS kan op oudere lft “geen RT” overwogen worden
- Advies leidt tot slechts 3% afname RT

Zonder radiotherapie?

Vervolg inleiding:

- Aantal 65+ neemt toe
- CALGB study & NCCN advies: failed to change practice

Conclusie:

- Er is behoefte aan (nog) meer bewijs:
 - PRIME II
 - Tinterri

PRIME II study vs CALGB vs Tinterri

	PRIME II	CALGB	Tinterri
Inclusie	2003-09	1994-99	2001-05
Diameter	Tot 3 cm	Tot 2 cm	Tot 2.5cm
N?	cN0	cN0	cN0-1
Axilla	SN / NP / OKD	Doctor's choice (37% OKD)	SN/OKD
Leeftijd	65 +	70+	55-75
ER	ER of PR+	ER+ /onbekend	nvt
RT	Breast	Breast + level 1 /2	Breast
Systeemtherapie	Hormonale therapie	Tamoxifen	Richtlijn

PRIME II study vs CALGB vs Tinterri

	PRIME II	CALGB	Tinterri
Inclusie	2003-09	1994-99	2001-05
Diameter	Tot 3 cm	Tot 2 cm	Tot 2.5cm
N?	cN0	cN0	cN0-1
Axilla	SN / NP / OKD	Doctor's choice (37% OKD)	SN/OKD
Leeftijd	65 +	70+	55-75
ER	ER of PR+	ER+ /onbekend	nvt
RT	Breast	Breast + level 1 /2	Breast
Systeemtherapie	Hormonale therapie	Tamoxifen	Richtlijn

Zonder radiotherapie? Exclusiecriteria

Drie studies:

- PRIME II studie: combinatie van LVI & gr 3
- Tinterri: EIC, LVI, irradiation,
- CALGB

Vergelijk studiepopulaties



Zonder radiotherapie? Patientenpopulatie

	PRIME II	CALGB	Tinterri
T1	85%	98%	89%
T2	11%	2%	11%
Gr 2	55%	?	62%
pN1	?	?	15%
ER+	100%	ER+ /- en ?	92%
Hormonale therapie	100%	100%	92%
Chemotherapie	-	-	16%

Zonder radiotherapie: PRIME II study results

Na 5 jaar	BCS + RT + Ht	BCS + Ht
In breast recurrence	1.3%	4.1%
Regional recurrence	0.5%	1.4%
Distant metast.	0.3%	1.0%
OS	94.2%	93.8%

Zonder radiotherapie na 5 jaar: PRIME II study vs CALGB

	PRIME II		CALGB	
	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht
In breast recurrence	1.3%	4.1%	0.6%	4.1%
Regional recurrence	0.5%	1.4%	0	0.6%
Distant metast.	0.3%	1.0%	2.2%	2.2%
OS	94.2%	93.8%	83%	83.1%

Opmerkelijk vergelijkbare cijfers voor IBR

Verschil in IBR leidt niet verschil dist met / OS

Vergeet niet: CALGB ER-status / CALGB Axilla

Zonder radiotherapie na 9-10 jaar: Tinterri vs CALGB

	Tinterri		CALGB	
	Bcs-Rt-Syst	Bcs-Ht	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht
In breast recurrence	3.8%	4.3%	0.6%	6.3%
Regional recurrence	0	0	0	1.9%
Distant metast.	7%	7.5%	6.6%	5%
OS	81.4%	83.7%	48%	47%

Opmerkelijk vergelijkbare OS - Slechtere OS CALGB

Verschil in IBR: CALGB ER-status & Ht / Tinterri systeemtherapie op maat

Axilla: CALGB Axilla

Zonder radiotherapie na 5 jaar: PRIME II study vs CALGB

	PRIME II		CALGB	
	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht
Death other	35	42	51	50
Death breast cancer	4	8	3	3
Non br ca related	87%		95%	

Hoge non breast cancer mortality

Zonder radiotherapie na 9-10 jaar: Tinterri vs CALGB

	Tinterri		CALGB	
	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht	Bcs-Rt-Ht	Bcs-Ht
Death other	?	?	166	168
Death breast cancer	26	29	13	8
Non br ca related mort	93%		93%	

Opvallend hoge non breast cancer related mortality

Zonder hormonale therapie? Met radiotherapie? BASO II-trial

Inleiding:

- Hoog LR rate na BCS
- Effect van adjuvante therapie igv goede prognose
 - Gr 1
 - 90% ER+
 - Path specificeert ER-status niet
- 2*2 design met RT en Ht



BASO II vs PRIME II study vs CALGB vs Tinterri

	PRIME II	CALGB	Tinterri	BASO II
Inclusie	2003-09	1994-99	2001-05	1990-1995
Diameter	Tot 3 cm	Tot 2 cm	Tot 2.5cm	Tot 2 cm
N?	cN0	cN0	cN0-1	cNo
Axilla	SN / NP / OKD	Doctor's choice (37% OKD)	SN/OKD	Sampling/OKD
Leeftijd	65 +	70+	55-75	Tot 70
ER	ER of PR+	ER+	nvt	90% ER+
RT	Breast	Breast + level 1 / 2	Breast	Breast
Systeemther.	Hormonale therapie	Tamoxifen	Richtlijn	Arm afh

Zonder hormonale therapie? Met radiotherapie? BASO II-trial resultaten

Local recurrence	Geen RT	RT
Geen Ht	15/95 = 16%	7/107 = 8%
Ht	8/106 = 8%	0/98 = 0%

Voor deze populatie: $Ht + RT > RT = Ht > \text{geen van beide}$

Overall survival: letterlijk uit tekst 😊 96%

49 overleden door/in aanwezigheid van Dist Met.

68 andere oorzaken

$117/1171 = 10\%$

Met radiotherapie? Zonder hormonale therapie?

Conclusies

- Non breast cancer related mortality is dominant
- Local recurrence rate vertaalt niet naar DM / OS
- Geen okselbehandeling leidt niet tot hoog ARR
- Tinterri: jongere pt heeft beter OS
- Systeemtherapie op maat is beter
- Geen RT studies zonder Ht!

En nu?

Het kan even goed met minder.

Ht = Rt igv BCS aangaande LR. OS??

Absolute voordeel van combinatie is klein. Is dat de behandeling waard?

Beide lijkt overbehandeling als
65+
tot 3 cm
geen LVI en gr 3
cN0



Rol van SN bij ouderen

- SN als stadiering van de oksel
- Vaak bijdragend in besluitvorming rondom adjuvante (systemische) therapie
- Geldt deze rol ook voor de oudere patiënt?



Rol van SN bij ouderen (70+)

Kenmerken			N(%)	P
Tumor $\leq$ 1 cm	HT bij ER/PR+	SN+	9/11 (81,8)	0,04
		SN-	40/83 (48,2)	
	ChT	SN+	5/14 (35,7)	0,01
		SN-	0/96 (0)	
Tumor 1-2 cm	HT bij ER/PR+	SN+	13/14 (92,9)	ns
		SN-	59/81 (72,8)	
	ChT	SN+	4/15 (26,7)	<0,01
		SN-	4/91 (4,4)	
Tumor > 2 cm	HT bij ER/PR+	SN+	16/17 (94,1)	ns
		SN-	16/22 (72,7)	
	ChT	SN+	5/19 (26,3)	ns
		SN-	2/26 (7,7)	

Rol van SN bij ouderen (65+)

- Retrospectief, 104 pt 65+
- 29 (28%) SN+, wv 26 ALND
- 35/75 SN- ook ALND!
- 8/29 SN+ beslissend voor adj HT
- 14/29 SN+ beslissend voor adj ChT
- 10/29 SN+ kapseldoorbraak wv 8 extra/aangepaste RT
- 9/75 SN- pt ogv SN- geen adj therapie

Dus bij ca 1/3 (mede?)bepalend voor het beleid

(Wederom) geen getallen over survival-effect

Rol van SN bij ouderen

Conclusies/discussie:

- Ouderen met SN+ vaker adjuvante behandeling
- Echter rol het grootste in groep kleine tumoren
- Retrospectief lastig te bepalen in hoeverre de SN daadwerkelijk de beslissing heeft beïnvloed
- Niet gekeken naar effecten op de overleving
- Tevoren multidisciplinair bespreken of patiënt kandidaat is voor adjuvante behandeling en welke rol de SN hierin kan spelen

Hoe hoog ligt de lat? De context en hoe nu verder?

- Lichaam veranderd van samenstelling
- Meer en grote variatie aan comorbiditeit
- Grotere variatie conditie
- Stoppen screening
- Beperkte levensverwachting
- Meer toxiciteit
- Persoonlijke voorkeur



Hoe hoog ligt de lat? Comorbiditeit

Comorbiditeit op “oudere leeftijd”:

- Is meetbaar!
Charlson score
- Comorb heeft grote interactie met mort in 1^e jaar
- Dementie: vaker hoger stadium bij diagnose

Condition	Weighted score
Myocardial infarction	1
Biventricular heart failure	1
Peripheral vascular disease	1
Cerebrovascular disease	1
Dementia	1
Chronic pulmonary disease	1
Connective tissue disease	1
Peptic ulcer disease	1
Mild liver disease	1
Diabetes with no end-organ damage	1
Hemiplegia from any cause	2
Moderate/severe renal disease	2
Diabetes with end-organ damage	2
Any tumor	2
Leukemia	2
Lymphoma	2
Moderate or severe liver disease	3
Metastatic solid tumor	6
AIDS	6

The Charlson co-morbidity score uses 19 weighted categories, primarily defined using ICD-9-CM diagnoses codes to predict the likelihood of 1-year mortality. Each category has an associated weighted score that is based on the adjusted risk of 1-year mortality. The overall co-morbidity score reflects the burden of co-morbidity: the higher the score, the greater the likelihood of 1-year mortality. The Charlson co-morbidity score is obtained by summing the scores associated with the conditions present

Hoe hoog ligt de lat? Levensverwachting eprognosis

Are you a healthcare professional?

No

Yes

Risk Calculator

1.How old is your patient?

80 - 84

2.What is the sex of your patient?

☐ Female ☒ Male

3.Does your patient need any assistance from another person in toileting?

☐ Yes ☒ No

4.Does your patient need partial or full assistance from another person in dressing?

Select

5.Does your patient have a history of a malignant neoplas

6.Does your patient have congestive heart failure?

7.Does your patient have chronic obstructive pulmonary disease?

8.Does your patient now have renal insufficiency or failure

Adjuvant for Breast Cancer (Version 8.0)

Patient Information

Age: 82
Comorbidity: Perfect Health
ER Status: Positive
Tumor Grade: Grade 2
Tumor Size: > 5.0 cm
Positive Nodes: 4 - 9
Calculate For: Mortality
10 Year Risk: 11 Prognosis

Adjuvant Therapy Effectiveness

Horm: Tam for 2-3 yrs then AI for 2-3 yrs
Chemo: 1st Chemotherapeutic Regimens
Hormonal Therapy: 12
Chemotherapy: 45
Combined Therapy: 63



Print Results PDF

Access Help and Clinical Evidence

Images for Consultations

Total

Hoe hoog ligt de lat? Levensverwachting

De lat kan niet hoger liggen dan levensverwachting

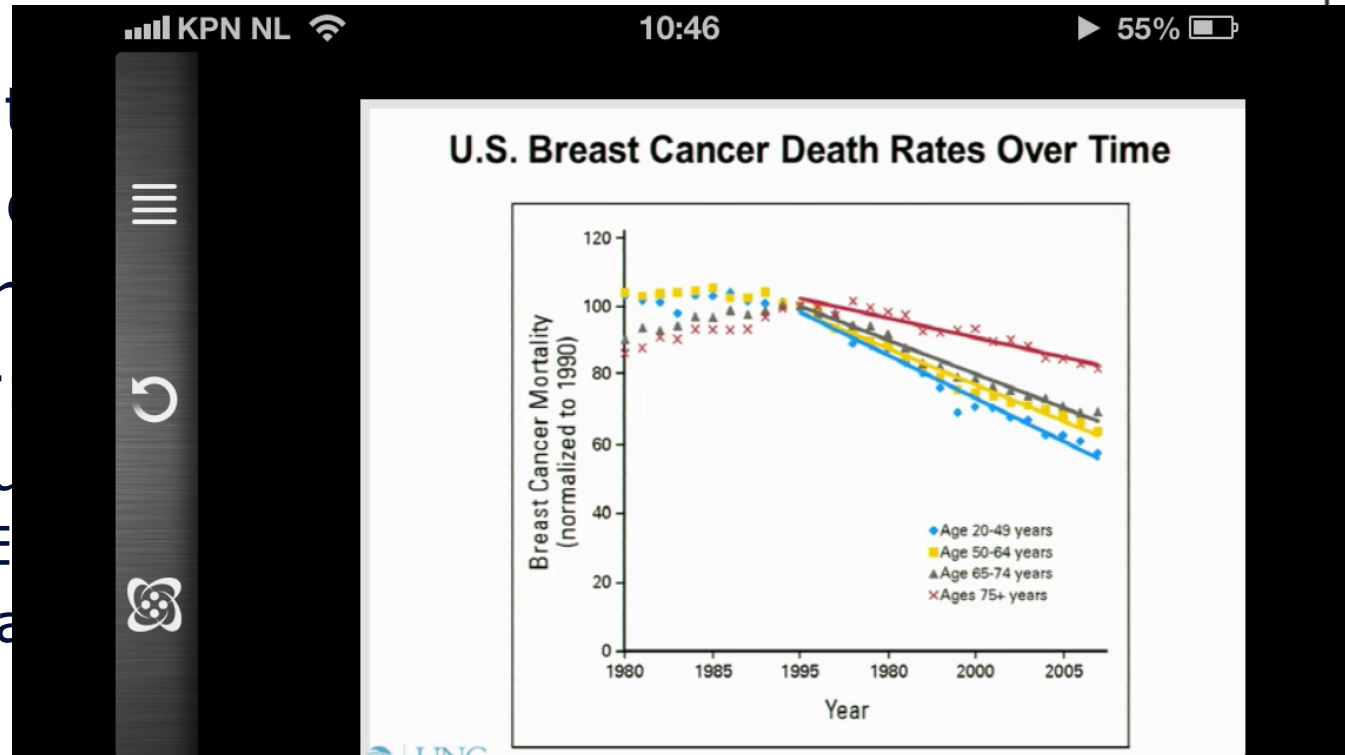
Levensverwachting en comorb. in plan meewegen



Hoe hoog ligt de lat? screening

De context:

- Screening
- Gemiddelde
- Minder Her
- Na 75 jaar
 - Grotere tu
 - Aandeel E
 - Minder sta

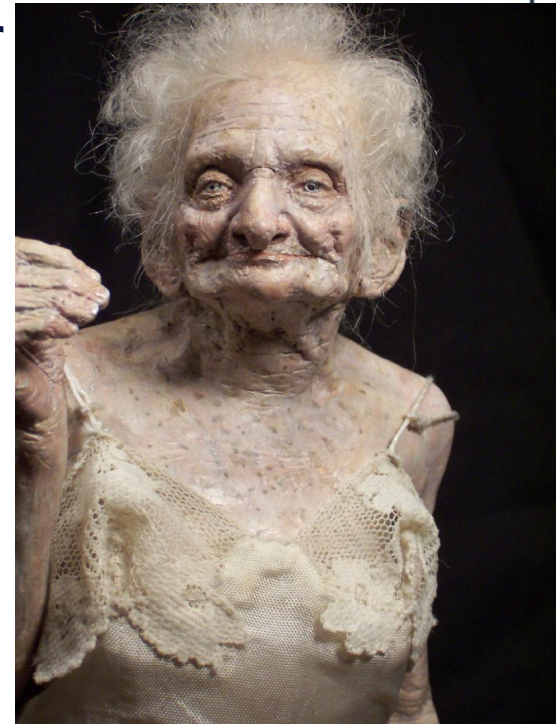


Stijgend aantal pt overlijdt aan breast en ook non-breast ca related oorzaken

Hoe hoog ligt de lat? Wat is goede behandeling?

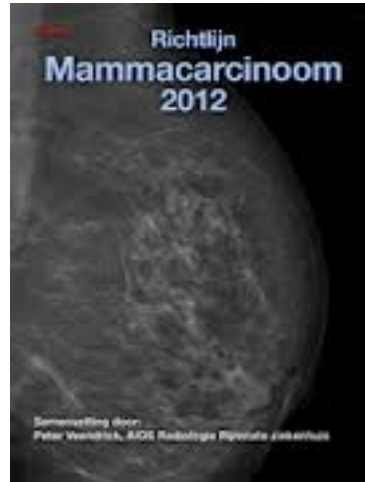
Wat is “goed”?

- Geen richtlijn specifiek voor “ouderen”
- Weinig wetenschappelijke informatie
- 65+ is diverse, grote en groeiende populatie
- Behandeling op maat met oog voor
 - Comorbiditeit
 - Levensverwachting
 - De wens van de patient



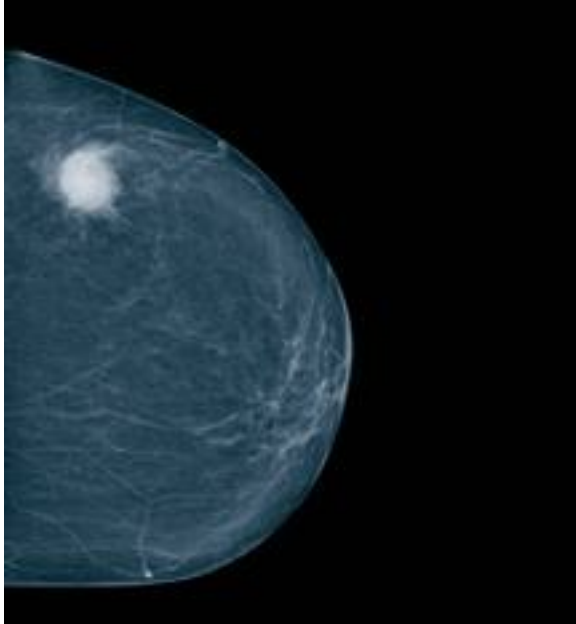
Hoe hoog ligt de lat?

Een patient is geen



maar

Hoe hoog ligt de lat?



Are you a healthcare professional?

Risk Calculator

1. How old is your patient?

2. What is the sex of your patient? ☐ Female ☒ Male

3. Does your patient need any assistance from another person in toileting? ☐ Yes ☒ No

4. Does your patient need partial or full assistance from another person in dressing?

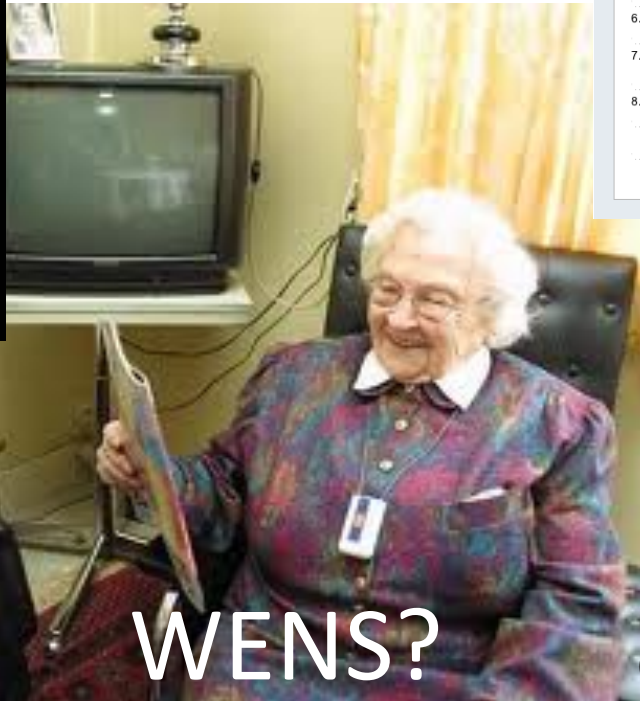
5. Does your patient have a history of a malignant neoplasm? ☐ Yes ☒ No

6. Does your patient have congestive heart failure? ☐ Yes ☒ No

7. Does your patient have chronic obstructive pulmonary disease? ☐ Yes ☒ No

8. Does your patient now have renal insufficiency or failure? ☐ Yes ☒ No

Total Points: 4



WENS?



Comorbiditeit? Bijwerkingen?
Medicatie interactie?

Hoe hoog ligt de lat? Conclusies

Als minder behandeling, onderdeel is van goed nadenken en shared decision making...

...heet het geen onderbehandeling,...

...maar een plan op maat!!

De patient en niet de tumor verdient de hoofdrol

IEDER MENS IS UNIEK. ELKE TUMOR OOK.



DAAROM BEN IK TEGEN GELIKE BEHANDELING

GEEF NU

Hoe hoog ligt de lat?



Vandaag 76 jaar geworden!

Hoe hoog ligt de lat? Take home messages

70+ is niet 40+:

richtlijn / wetenschap / behandeling



Plan op maat : tumor / comorbiditeit / levensverw. / wens pt

Hormonale therapie = radiotherapie igv BCS igv LR

Absolute voordeel van bd klein. Is dat de behandeling waard?

Beide lijkt overbehandeling als: 65+ / tot 3 cm / cN0
geen LVI en gr 3

De SN-procedure soms besluitvormend voor adj therapie