

15 Behandling af brystkræft hos kvinder på 75 år eller ældre og/eller kvinder uanset alder med høj komorbiditet

15.1 Resumé af DBCG's anbefalinger

Formål

At sikre, at behandling af brystkræft sker under hensyntagen til patientens komorbiditet og forventede restlevetid. Specielt er der hos patienter, der er 75 år eller ældre, behov for, at disse faktorer inddrages i vurderingen af optimal udredning og behandling.

Metode

Anbefalingerne er udarbejdet på basis af litteraturgennemgang samt DBCG's gældende retningslinjer.

Målgruppe

Kvinder med nydiagnosticeret og operabel brystkræft, som enten er over 75 år eller patienter uanset alder med betydende komorbiditet.

Rekommandationer

- **Billeddiagnostisk udredning udføres i det omfang, udredningen får terapeutisk konsekvens. For kvinder på 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) vil det ofte være hensigtsmæssigt, at billeddiagnostik udføres efter de samme kriterier, som hos yngre patienter. For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid udføres billeddiagnostik, hvis diagnostisk afklaring ikke kan opnås ved klinisk undersøgelse og biopsi.**
- **For patienter, der er 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) foretages operation og gives efterbehandling, efter samme retningslinier, som for patienter under 75 år. Fuld aksildissektion kan undlades ved mikrometastaser eller isolerede tumorceller i sentinel node (SN).**
- **For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid fjernes tumor. Der foretages SN og eventuelle palpable suspekter lymfeknuder fjernes. Der udføres ikke aksilrømning uanset fundet i SN. Ved hormonreceptor positiv tumor behandles med endokrinterapi efter vanlige retningslinier. Ved hormonreceptor negativ tumor overvejes, om patienten vil kunne profitere af strålebehandling.**
- **For patienter med kort restlevetid, som ikke tåler et kirurgisk indgreb, behandles med endokrin terapi ved positiv receptorstatus.**
- **Alle patienter registreres i DBCG, inkl. komorbiditetsskema.**

15.2 Ansvarlig

Dette kapitel er udarbejdet af et til formålet nedsat udvalg under Kirurgisk Udvalg, og efterfølgende er det forelagt og godkendt af Medicinsk Udvalg, Stråleterapiudvalget og Patologiudvalget.

15.3 Baggrund

Den gennemsnitlige levealder er stigende, og de ældre har mindre komorbiditet. Tidligere sluttede den protokollerede behandling af hormonreceptor positiv cancer mammae ved 75 år og receptor negativ ved 70 år. I dag skal alle patienter indberettes og registreres uanset alder og behandling (1). Med stigende alder optræder en større

andel, der udelukkende får foretaget biopsi eventuelt i kombination med endokrin behandling, men baggrunden for dette valg kendes ikke. Det kan være alder, som eneste kriterium eller komorbiditet, eller en kombination, hvorfor det altid er relevant at registrere komorbiditet.

15.3.1 Udredning

- **Billeddiagnostisk udredning udføres i det omfang, udredningen får terapeutisk konsekvens. For kvinder på 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) vil det ofte være hensigtsmæssigt, at billeddiagnostik udføres efter de samme kriterier, som hos yngre patienter. For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid udføres billeddiagnostik, hvis diagnostisk afklaring ikke kan opnås ved klinisk undersøgelse og biopsi.**

Man har hidtil ikke rutinemæssigt anbefalet billeddiagnostik til ældre kvinder. Rekommandationen hviler på den oprindelige DBCG undersøgelse af mastektomi vs. lumpektomi, hvor mammografi ikke indgik i indgangskriteriet (2). Det påvist, at lumpektomi er ligeværdig med mastektomi, såfremt lumpektomi efterfølges af strålebehandling. Det fremgår ikke i hvor stort omfang, der var foretaget mammografi inden randomiseringen, men da den brystkræftrelaterede dødelighed var ens i de to grupper, tillod man sig at konkludere, at subkliniske cancere i brystet ikke havde indflydelse, når der efterfølgende blev givet strålebehandling.

Mammografiscreening ophører efter 70 års alderen, da man ikke har dokumenteret overlevelseseffekt ved opsporing af subkliniske cancere hos ældre (3). I de undersøgelser, der ligger til grund for rekommandationerne vedr. mammografiscreening, blev næsten alle ældre mastektomerede.

Der er ikke fundet undersøgelser over billeddiagnostik forud for lumpektomi. Der foreligger således kun indirekte, men ingen egentlig evidens for, at man kan undlade mammografi ved lumpektomi hos ældre, specielt ikke i de tilfælde hvor strålebehandling fravælges.

15.3.2 Kirurgi

- **For patienter, der er 75 år eller ældre, uden betydende komorbiditet (Charlsons komorbiditetsscore < 3) foretages operation og gives efterbehandling, efter samme retningslinier, som for patienter under 75 år. Fuld aksildissektion kan undlades ved mikrometastaser eller isolerede tumorceller i sentinel node (SN).**
- **For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid fjernes tumor. Der foretages SN og eventuelle palpable suspekter lymfeknuder fjernes. Der udføres ikke aksilrømning uanset fundet i SN. Ved hormonreceptor positiv tumor behandles med endokrinterapi efter vanlige retningslinier. Ved hormonreceptor negativ tumor overvejes, om patienten vil kunne profitere af strålebehandling.**

Lokaliseret cancer mammae behandles kirurgisk med enten mastektomi eller lumpektomi med efterfølgende strålebehandling af residuale mamma, samt statuering af de aksillære lymfeknuder. Dette foretages enten ved SN teknik eller, ved metastaser i de aksillære lymfeknuder, med aksildissektion.

Der er stillet spørgsmål ved, om aksilindgreb er nødvendigt hos ældre kvinder uden klinisk tegn på spredning til aksillen. The International Breast Cancer Study Group randomiserede 473 klinisk node negative patienter ≥ 60 år med T1-3 tumorer til BCS + RT \pm ALND eller mastektomi \pm ALND. Alle fik efterfølgende Tamoxifen. End points var aksilrecidiv eller brystkræftfri overlevelse (DFS). Undersøgelsen måtte stoppes, fordi man ikke kunne randomisere de planlagte 1.020 patienter i studiet. I alt 473 patienter blev dog fulgt i median 6,6 år, og der fandtes ingen signifikant forskel på hverken aksilrecidiv eller DFS (4).

En gennemgang af 20.151 klinisk node negative kvinder i SEER registret, hvor 15.107 blev aksilstatueret med ALND, og 5.044 ikke blev aksilstatueret, viste en gevinst i 5-års DFS på kun 1,5 % blandt de aksilstatuerede. Der forelå oplysninger om alder og tumorstørrelse, men ikke om receptorstatus, tumorgrad eller komorbiditet og ingen oplysninger om aksilrecidiver (5). Andre undersøgelser har vist en recidivfrekvens på < 5 % ved unkladelse af aksildissektion hos hhv. patienter over 60 og 70 år med klinisk negativ lymfeknudestatus (6, 7).

De nævnte studier vedr. aksilstatuering har alle en opfølgningstid på ca. 6 år. Ældre har en betydeligt længere restlevetid nu, og evidensniveauet for udeladelse af aksilstatuering er lavt, hvorfor SN statuering bør tilbydes alle patienter.

Lymfeknuder fjernet ved SN teknik undersøges rutinemæssig med immunhistokemiske (IHC) metoder på multiple snit. Dette har medført, at der ofte findes mikrometastaser eller isolerede tumorceller. Standardbehandlingen ved fund af mikrometastaser eller isolerede tumorceller er at foretage fuld ALND. Ofte findes ikke yderligere metastatiske lymfeknuder ved dette indgreb, og der foreligger ikke dokumentation for, at det forbedrer prognosen (8). Af hensyn til armmorbiditeten bør dette derfor undlades hos patienter på 75 år eller ældre.

For at sikre fremtidig evidensbaseret viden bør SN fortsat undersøges for mikrometastaser, men resultatet bør ikke have terapeutisk konsekvens. Ved makrometastaser i de aksillære lymfeknuder foretages aksilrømning efter gældende retningslinjer, med mindre komorbiditet kontraindicerer dette.

Mastektomi har hidtil været den foretrukne behandling, idet man ikke har villet belaste patienten med adjuverende strålebehandling. Holdningen, specielt blandt patienterne, har dog ændret sig markant, og flere ønsker et brystbevarende indgreb. Generelt falder risikoen for lokalrecidiv efter BCS med stigende alder (9). BCS er et mindre belastende indgreb end mastektomi, hvilket yderligere gør BCS attraktiv. Ældre bør derfor tilbydes BCS helt på lige fod med yngre.

15.3.3 Efterbehandling

- **For patienter med høj komorbiditet eller kort restlevetid fjernes tumor. Der foretages SN og eventuelle palpable suspekter lymfeknuder fjernes. Der udføres ikke aksilrømning uanset fundet i SN. Ved hormonreceptor positiv tumor behandles med endokrinterapi efter vanlige retningslinier. Ved hormonreceptor negativ tumor overvejes, om patienten vil kunne profitere af strålebehandling.**
- **For patienter med kort restlevetid, som ikke tåler et kirurgisk indgreb, behandles med endokrin terapi ved positiv receptorstatus.**

- **Alle patienter registreres i DBCG, inkl. komorbiditetsskema.**

Adjuverende medicinsk behandling har i henhold til de gældende retningslinier fra DBCG siden 2004 været anbefalet til patienter på 75 år eller ældre, efter samme retningslinjer som til kvinder yngre end 75 år under hensyn til forventet restlevetid og komorbiditet. Ved receptornegativ tumor vurderes individuelt. Der henvises i øvrigt til Kapitel 6 i retningslinierne (10 – 18).

Ifølge de gældende DBCG anbefalinger (Kapitel 5) er der indikation for strålebehandling til patienter i alle aldersgrupper forudsat, at der ikke er betydende komorbiditet (19 – 39).

Referencer:

1. Paaschburg B, Pedersen AE, Tuxen G et al. Behandling af brystkræft hos ældre. Ugeskr.Læg. 2008; 170; 1133-1138
2. DBCG: En randomiseret undersøgelse af tumorektomi versus mastektomi ved cancer mammae. Ugeskr.Læg. 1991; 153: 2272-76
3. Jonsson H., Törnberg S, Nyström L et al: Service screening with mammography of women aged 70-74 years in Sweden. Effect on cancer mortality. Cancer Detection and prevention 27 (2003) 360-369
4. International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First Results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol 2006; 24:337-344
5. Aziz D, Gardner S, Math M et al: Selective application of axillary node dissection in elderly women with early breast cancer. Ann Surg Onc 14(2):652-659
6. Martelli G, DePalo G, Rossi N et al: Long-term follow-up of elderly patients with operable breast cancer treated with surgery without axillary dissection plus adjuvant tamoxifen. Br J C 1995;72:1251-1255
7. Wazer DE, Erban JK, Robert NJ et al: Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary lymph nodes without axillary dissection. Cancer 1994; 74:878-883
8. Langer I, Marti WR, Guller U et al: Axillary Recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micrometastases. Ann Surg 2005;241:152-158
9. EBCTCG. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005; 366(9503):2087-2106
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet 2005;365:1687-717
11. Elkin EB, Hurria A, Mitra N et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: Assessing outcome in a population-based, observational cohort. J Clin Oncol 2006;24:2757-64
12. Bria E, Nistico C, Cuppone F et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Cancer 2006;106:2337-44
13. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly: long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 2003;14:414-20
14. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: a randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. Eur J Cancer 2003;39:309-16
15. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. Ann Oncol 2001;12:1527-32
16. Catallioti L, Budar AU, Noguchi S et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. Cancer 2006;106:2095-103
17. Danish Breast Cancer Cooperative Group. Postoperativ strålebehandling af patienter med cancer mammae. [kap. 5], 1-20. 2004. DBCG-retningslinier 2004
18. National Institutes of Health. Consensus statement: treatment of early-stage breast cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 11,1-5

19. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group 82c randomised trial. *The Lancet* 1999; 353(9165):1641-1648
20. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337(14):949-955
21. EBCTCG. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355(9217):1757-1770
22. Figueiredo MI, Cullen J, Hwang YT et al. Breast cancer treatment in older women: does getting what you want improve your long-term body image and mental health? *J Clin Oncol* 2004; 22(19):4002-4009
23. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R et al: Breast irradiation in the older woman: A toxicity study. *JAGS* 42: 150-152, 1994
24. Rosenkranz KM, Bedrosian I, Feng L et al. Breast cancer in the very elderly: treatment patterns and complications in a tertiary cancer center. *Am J Surg* 2006; 192(4):541-544
25. Truong PT, Bernstein V, Lesperance M et al Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg* 2006; 191(6):749-755
26. Hershman DL, Wang X, McBride R et al Delay in initiating adjuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Aug 1;65(5):1353-60
27. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P et al. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional rRadiation. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1378-1387
28. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20(20):4141-4149
29. Smith BD, Gross CP, Smith GL et al. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(10):681-690
30. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10):963-970
31. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351(10):971-977
32. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21(19):3580-3587
33. Liliegren G, Holmberg L, Berg J et al: 10-year results after sector resection with or without postoperative radiotherapy for stage I breast cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 1999; 17(8):2326-2333
34. Livi L, Paiar F, Saieva C et al. Breast cancer in the elderly: treatment of 1500 patients. *Breast J* 2006; 12(4):353-359
35. Livi L, Paiar F, Meldolesi E et al. The management of elderly patients with T1-T2 breast cancer treated with or without radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31(5):473-478
36. Punglia RS, Kuntz KM, Lee JH et al Radiation therapy plus tamoxifen versus tamoxifen alone after breast-conserving surgery in postmenopausal women with stage I breast cancer: a decision analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21(12):2260-2267
37. Whelan T, MacKenzie R, Julian J et al. Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with lymph node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(15):1143-1150
38. Sanders ME, Scroggins T, Ampil FL et al Accelerated partial breast irradiation in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(8):996-1002
39. MacDonald SM, Taghian AG. Partial-breast irradiation: towards a replacement for whole breast irradiation? *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007 Feb;7(2):123-34.