

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Prioritering van borstkankerszorg tijdens coronacrisis

Yasmin A. Civil, T.P. (Ted) van Iersel, C. Willemien Menke-van der Houven van Oordt, Ellis Barbé en Susanne van der Velde

Samenvatting

Om de zorgcapaciteit voor covid-19-patiënten te vergroten, is de reguliere zorg in de afgelopen maanden waar mogelijk uitgesteld. Door de druk die het nieuwe coronavirus op de gezondheidszorg legt, is er behoefte aan prioritering van de borstkankerszorg. Verschillende beroepsverenigingen hebben handvatten gepubliceerd om de oncologische zorg te prioriteren. In dit artikel beschrijven wij wat er in de literatuur bekend is over het uitstellen van borstkankerszorg. Vanwege de slechte prognose van specifieke patiëntengroepen, zoals patiënten met progressieve ziekte onder neoadjuvante therapie en patiënten met een tripelnegatieve tumor, mag de behandeling niet worden uitgesteld. Bij onder andere patiënten met DCIS of een hormoongevoelige tumor kan de zorg wel enigszins worden uitgesteld of aangepast, maar met kanttekeningen. Op initiatief van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland worden momenteel prospectief gegevens verzameld om meer inzicht te krijgen in de impact van covid-19 op de borstkankerszorg.

Om de zorgcapaciteit voor covid-19-patiënten te vergroten, is de reguliere zorg in de afgelopen maanden waar mogelijk uitgesteld. Zo ook de zorg voor borstkankerpatiënten. De beschikbaarheid van operatiekamers en zorgpersoneel nam (tijdelijk) af. Het ziekenhuisbezoek werd beperkt om de kans op besmetting te minimaliseren.

In maart 2020 hebben de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde en de Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie op hun websites een handvat gepubliceerd om de oncologische zorg te prioriteren.^{1,2} Daarbij wordt onder andere rekening gehouden met de impact van de behandeling op het immuunsysteem.

In de figuur geven wij aan wat de criteria zijn om borstkankerszorg niet, beperkt, gematigd of langdurig uit te stellen. Om een goede afweging te kunnen maken is het belangrijk om te weten wat de mogelijke gevolgen zijn van het uitstellen van een behandeling.

NIET-UITSTELBARE ZORG	BEPERKT UITSTELBARE ZORG
<p>chirurgische ingreep</p> <ul style="list-style-type: none"> – progressieve ziekte onder neoadjuvante therapie – tripelnegatieve tumor zonder lymfekliermetastasen – lokaal uitgebreide tumor die primair chirurgische behandeling behoeft <p>neoadjuvante chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – tripelnegatieve tumor met lymfekliermetastasen – HER2-positieve tumor, tenzij stadium T1N0 <p>adjuvante chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – tripelnegatieve tumor 	<p>chirurgische ingreep</p> <ul style="list-style-type: none"> – hormoonreceptorpositieve tumor bij patiënten die neoadjuvante chemotherapie krijgen en hormoontherapie aankunnen – HER2-positieve tumor die goed reageert op neoadjuvante chemotherapie bij patiënten bij wie behandeling met trastuzumab gecontinueerd wordt <p>adjuvante chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – hormoonreceptorpositieve tumor – bij HER2-positieve tumor met een diameter < 3 cm het behandelingschema aanpassen* <p>behandeling in studieverband</p> <ul style="list-style-type: none"> – behandeling continueren, tenzij deze vanuit het onderzoek wordt gestopt
a	b
GEMATIGD UITSTELBARE ZORG	LANGDURIG UITSTELBARE ZORG
<p>chirurgische ingreep</p> <ul style="list-style-type: none"> – hormoonreceptorpositieve tumor bij patiënten die hormoontherapie aankunnen – DCIS – diagnostische ingreep <p>palliatieve chemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> – hormoonreceptorpositieve tumor – tripelnegatieve tumor – HER2-positieve tumor 	<p>chirurgische ingreep</p> <ul style="list-style-type: none"> – preventieve ingreep – benigne tumor – tumor die goed reageert op neoadjuvante hormoontherapie
c	d
<p>* Betreft adjuvante chemotherapie met paclitaxel en trastuzumab. Behandelingen zijn in opzet curatief, tenzij anders aangegeven.</p>	

Figuur
Prioritering van borstkankorzorg tijdens coronacrisis

Criteria om borstkankorzorg (a) niet, (b) beperkt, (c) gematigd of (d) langdurig uit te stellen.

Afname van het aantal borstkankerdiagnoses

Vanwege de uitbraak van het nieuwe coronavirus is het bevolkingsonderzoek borstkanker op 16 maart (tijdelijk) stopgezet. Dit heeft geresulteerd in een snelle afname van de incidentie van borstkanker: in week 14 daalde het totale aantal met kanker gediagnosticeerde patiënten van 420 naar 220 (-52%), en in week 15 daalde het aantal met ductaal carcinoma in situ (DCIS) gediagnosticeerde patiënten met 52% en het aantal met een invasieve tumor gediagnosticeerde patiënten met 54%.³ De afname van het aantal borstkankerdiagnoses impliceert dat de behandeling van patiënten die nog niet gediagnosticeerd zijn met borstkanker vertraging oploopt.

Wel of niet uitstellen?

Vanwege de slechte prognose van specifieke patiëntengroepen, zoals patiënten met progressieve ziekte onder neoadjuvante therapie en patiënten met een tripelnegatieve tumor, mag de behandeling niet worden uitgesteld.⁴⁻⁶ Bij andere patiënten kan de zorg mogelijk wel enigszins worden uitgesteld of aangepast. Operaties in het kader van benigne tumoren of tumoren die goed reageren op neoadjuvante hormoontherapie kunnen net als preventieve chirurgische ingrepen worden uitgesteld, met weinig gevolgen voor de behandeluitkomsten. Wachten op een uitgestelde operatie kan echter resulteren in een verminderd welbevinden in aanloop naar de operatie.⁷

Ductaal carcinoma in situ

Vanwege de goede prognose kan de zorg voor patiënten met DCIS worden uitgesteld. Een retrospectieve analyse van 10.000 patiënten met DCIS toonde na 20 jaar een borstkankerspecifieke mortaliteit van 3,3%.⁸ Uit kleine observationele studies blijkt dat een onbehandeld hooggradig DCIS zich bij > 50% van de patiënten binnen 5 jaar heeft ontwikkeld tot een hooggradig invasief mammacarcinoom.^{9,10} Daarentegen heeft een onbehandeld laaggradig DCIS zich bij 35-50% van de patiënten binnen 40 jaar ontwikkeld tot een laaggradig invasief mammacarcinoom.¹¹ Tegenwoordig wordt DCIS veelal in een vroeg stadium ontdekt en – conform de huidige richtlijn – chirurgisch behandeld. Mogelijk is er bij patiënten met een laaggradig DCIS sprake van overbehandeling. Er wordt momenteel onderzocht of bij patiënten met een laaggradig DCIS een afwachtender beleid gerechtvaardigd is.¹²

Hoewel bij een groot aantal patiënten een DCIS zich niet ontwikkelt tot een invasief mammacarcinoom, is het preoperatief vaststellen van een DCIS onderhevig aan ‘sampling bias’. Na de operatie blijkt dat bij 21% van de patiënten bij wie op basis van het biopt de diagnose ‘DCIS’ was gesteld, toch sprake is van een invasief mammacarcinoom.¹³ Bij 6% van de patiënten met DCIS worden maligne cellen in de poortwachtersklier gevonden, met name bij patiënten met een groot (> 2 cm) hooggradig DCIS.¹⁴ Risicofactoren voor invasie zijn: (a) patiënten < 45 jaar; (b) een hooggradig DCIS; (c) een palpabele massa; (d) BI-RADS-categorie 5; (e) en een vermoeden van een invasieve component op basis van histopathologisch onderzoek van het biopt.¹³ Bij 60-80% van de patiënten met DCIS bij wie op de MRI-scan een massa zichtbaar is, heeft de afwijking een invasieve component.¹⁵

Telkens wanneer bij patiënten met DCIS de chirurgische behandeling met 30 dagen wordt uitgesteld, neemt het algehele risico op overlijden toe met 7,4% (hazardratio (HR): 1,07; 95%-BI: 1,05-1,10).¹⁶ Uitstel van de chirurgische behandeling is ook een onafhankelijke voorspeller voor invasie (oddsratio: 1,13; 95%-BI: 1,10-1,15).

Bij de overweging om de behandeling van patiënten met DCIS uit te stellen is het van belang om de genoemde patiënt- en tumorkenmerken goed in kaart te brengen.

Invasief mammacarcinoom

In Nederland is de 5-jaarsmortaliteit van patiënten met een invasief mammacarcinoom in stadium I 1%; wanneer de tumor zich in stadium II of III bevindt, is dit sterftcijfer respectievelijk 8 en 23%.³ Uit een recent Amerikaans retrospectief cohortonderzoek met 351.087 patiënten met een invasief mammacarcinoom in stadium I-III blijkt dat telkens wanneer de chirurgische behandeling met 30 dagen wordt uitgesteld, het risico op overlijden toeneemt (HR: 1,10; 95%-BI: 1,08-1,13).⁵ Er werd geen relatie gevonden tussen de hormoonreceptorstatus en het sterfterisico. Een ander onderzoek liet zien dat tripelnegatieve tumoren 1,0%, HER2-positieve tumoren 0,9% en hormoonreceptorpositieve tumoren 0,2% per dag groeien.¹⁷

Neoadjuvante hormoontherapie

Sinds de covid-19-epidemie krijgen patiënten met een hormoonreceptorpositieve tumor (langduriger) neoadjuvante hormoontherapie aangeboden ter overbrugging van de periode tot de chirurgische behandeling. Bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptorpositief mammacarcinoom zijn de klinische respons en de mogelijkheid om een borstsparende operatie uit te voeren na neoadjuvante hormoontherapie vergelijkbaar met die van neoadjuvante chemotherapie.¹⁸ Ziekteprogressie treedt echter vaker op onder neoadjuvante hormoontherapie, vergeleken met neoadjuvante chemotherapie (relatieve risico: 1,89; 95%-BI: 1,13-3,16). In de eerste 4 maanden van de behandeling treedt bij 4,3% van de patiënten die behandeld worden met de aromataseremmer letrozol ziekteprogressie op.¹⁹ In de daaropvolgende maanden treedt ziekteprogressie zelden op; bij 95% van de patiënten blijft de ziekte langdurig onder controle. Kortom, uitstel van de chirurgische behandeling kan goed opgevangen worden met neoadjuvante hormoontherapie, mits de patiënt in de eerste maanden van de hormoontherapie adequaat gemonitord wordt.

Neoadjuvante chemotherapie

Uit een retrospectief cohortonderzoek met 1101 borstkankerpatiënten blijkt dat – na correctie voor onder andere de hormoonreceptorstatus – patiënten bij wie de tijd tot operatie na beëindiging van neoadjuvante chemotherapie langer was dan 8

weken, het risico op overlijden hoger was dan bij patiënten bij wie die periode 8 weken of korter was (HR: 1,62; 95%-BI: 1,07-2,36).⁴ In een subgroep van patiënten met een hormoonreceptorpositieve tumor was de tijd tot operatie na beëindiging van neoadjuvante chemotherapie niet gerelateerd aan de overleving. Dit ondersteunt de mogelijkheid om patiënten met een hormoonreceptorpositieve tumor na neoadjuvante chemotherapie te behandelen met hormonale therapie in afwachting van de (uitgestelde) operatie.

Adjuvante chemotherapie

Tijdens de covid-19-epidemie moet neutropenie bij kankerpatiënten zoveel mogelijk worden voorkomen. Hiertoe kunnen het type chemotherapeutikum en de dosering daarvan worden aangepast of kunnen chemokuren worden uitgesteld. Aanvankelijk waren er zorgen over een mogelijke verergering van het 'acute respiratory distress syndrome', wanneer een SARS-CoV-2-infectie optrad bij borstkankerpatiënten die behandeld werden met granulocytenkolonie-stimulerende factor (GCS-F). Dit mogelijke nadeel van GCS-F moet afgewogen worden tegen de gunstige behandelresultaten, zoals het verkorten van de neutropene fase, waardoor hoog-risicopatiënten intensiever behandeld kunnen worden met doxorubicine en cyclofosfamide in een tweewekelijks schema. Uitstel van adjuvante chemotherapie wordt afgeraden, omdat telkens wanneer deze behandeling wordt uitgesteld met 4 weken, het relatieve risico op overlijden of een lokaal recidief toeneemt met respectievelijk 4-8% en 4-5%, afhankelijk van het gekozen statistische model.²⁰

Radiotherapie

Ook postoperatieve radiotherapie heeft door de coronacrisis een andere opzet gekregen. De Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie heeft onlangs een voorstel gedaan om de bestralingsprotocollen te wijzigen om het aantal ziekenhuisbezoeken te verminderen. Patiënten met een lokaal mammacarcinoom worden momenteel postoperatief bestraald volgens het schema uit de FAST- of FAST-Forward-studie, dat wil zegen: 1 keer per week met 5,7 Gy gedurende 5 weken of 5 keer per week met 5,2 Gy gedurende 1 week. Bij patiënten > 70 jaar met een niet naar de lymfeklieren gemetastaseerde, hormoonreceptorpositieve, HER2-negatieve stadium I- of II-tumor met een diameter < 1 cm, of een stadium I-tumor met een diameter van 1-2 cm, kan na een radicale resectie van de tumor overwogen worden om radiotherapie geheel achterwege te laten.

Follow-up

Na de behandeling worden patiënten jaarlijks gescreend op een lokaal recidief of een tweede primaire tumor. Om het risico op een lokaal recidief te voorspellen hebben onderzoekers van de Universiteit Twente in samenwerking met het IKNL een prognostisch nomogram opgesteld.²¹ Aangezien de reguliere controle jaarlijks plaatsvindt, het merendeel (65%) van de lokale recidieven door de patiënt zelf wordt ontdekt en het risico op een lokaal recidief laag is, heeft enige uitstel van de controle bij met name laag-risicopatiënten weinig tot geen effect op de overleving.²²

Conclusie

Om de zorgcapaciteit voor covid-19-patiënten te vergroten, is de reguliere zorg in de afgelopen maanden waar mogelijk uitgesteld. Door de druk die het nieuwe coronavirus op de gezondheidszorg legt, is er behoefte aan prioritering van de borstkankerszorg. Verschillende beroepsverenigingen hebben handvatten gepubliceerd om de oncologische zorg te prioriteren. Vanwege de slechte prognose van specifieke patiëntengroepen, zoals patiënten met progressieve ziekte onder neoadjuvante therapie en patiënten met een tripelnegatieve tumor, mag de behandeling niet worden uitgesteld. Bij onder andere patiënten met DCIS of een hormoongevoelige tumor kan de zorg wel enigszins worden uitgesteld of aangepast, maar met kanttekeningen. Op initiatief van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland worden momenteel prospectief gegevens verzameld om meer inzicht te krijgen in de impact van covid-19 op de borstkankerszorg.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D5123
- Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam. Afd. Heelkunde: Y.A. Civil, BSc, en T.P. van Iersel, BSc, geneeskundestudenten; dr. S. van der Velde, oncologisch en gastro-intestinaal chirurg. Afd. Medische Oncologie: dr. C.W. Menke-van der Houven van Oordt, medisch oncoloog. Afd. Pathologie: dr. E. Barbé, patholoog.
- Contact: S. van der Velde (s.vandervelde1@amsterdamumc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn geen belangen gemeld.
- Aanvaard op 15 juni 2020
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2020;164:D5123

Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie. Handvat COVID-19 oncologie. www.nvmo.org/dossier-covid-19/handvat-covid-19-oncologie, geraadpleegd op 22 maart 2020.
2. Nederlandse Vereniging voor Heelkunde. Handvat voor chirurgische ingrepen tijdens Corona-crisis. <https://heelkunde.nl/nieuws/handvat-voor-chirurgische-ingrepen-tijdens-corona-crisis>, geraadpleegd op 19 maart 2020.
3. Integraal Kankercentrum Nederland. www.iknl.nl, geraadpleegd op 20 april 2020.
4. Sanford RA, Lei X, Barcenás CH, et al. Impact of time from completion of neoadjuvant chemotherapy to surgery on survival outcomes in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1515-21. [doi:10.1245/s10434-015-5020-3](https://doi.org/10.1245/s10434-015-5020-3). [Medline](#)
5. Mateo AM, Mazor AM, Obeid E, et al. Time to surgery and the impact of delay in the non-neoadjuvant setting on triple-negative breast cancers and other phenotypes. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:1679-92. [doi:10.1245/s10434-019-08050-y](https://doi.org/10.1245/s10434-019-08050-y). [Medline](#)
6. Ueno T, Saji S, Masuda N, et al. Impact of clinical response to neoadjuvant endocrine therapy on patient outcomes: a follow-up study of JFMC34-0601 multicentre prospective neoadjuvant endocrine trial. *ESMO Open*. 2018;3:e000314. [doi:10.1136/esmoopen-2017-000314](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000314). [Medline](#)
7. Henselmans I, Sanderman R, Smink A, Ranchor AV, de Vries J. [Wachten in de mammazorg en emotioneel welbevinden: snellere zorg is betere zorg](#). *Ned Tijdschr Geneesk*. 2010;154:B491. [Medline](#).
8. Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast cancer mortality after a diagnosis of ductal carcinoma in situ. *JAMA Oncol*. 2015;1:888-96. [doi:10.1001/jamaoncol.2015.2510](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2510). [Medline](#)
9. Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy: results from the Nurses' Health Study. *Cancer*. 2005;103:1778-84. [doi:10.1002/cncr.20979](https://doi.org/10.1002/cncr.20979). [Medline](#)
10. Maxwell AJ, Clements K, Hilton B, et al; Sloane Project Steering Group. Risk factors for the development of invasive cancer in unresected ductal carcinoma in situ. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:429-35. [doi:10.1016/j.ejso.2017.12.007](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.12.007). [Medline](#)
11. Sanders ME, Schuyler PA, Simpson JF, Page DL, Dupont WD. Continued observation of the natural history of low-grade ductal carcinoma in situ reaffirms proclivity for local recurrence even after more than 30 years of follow-up. *Mod Pathol*. 2015;28:662-9. [doi:10.1038/modpathol.2014.141](https://doi.org/10.1038/modpathol.2014.141). [Medline](#)
12. Elshof LE, Tryfonidis K, Slaets L, et al. Feasibility of a prospective, randomised, open-label, international multicentre, phase III, non-inferiority trial to assess the safety of active surveillance for low risk ductal carcinoma in situ - The LORD study. *Eur J Cancer*. 2015;51:1497-510. [doi:10.1016/j.ejca.2015.05.008](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.008). [Medline](#)
13. Meurs CJC, van Rosmalen J, Menke-Pluijmers MBE, et al. A prediction model for underestimation of invasive breast cancer after a biopsy diagnosis of ductal carcinoma in situ: based on 2892 biopsies and 589 invasive cancers. *Br J Cancer*. 2018;119:1155-62. [doi:10.1038/s41416-018-0276-6](https://doi.org/10.1038/s41416-018-0276-6). [Medline](#)
14. El Hage Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2017;213:171-80. [doi:10.1016/j.amjsurg.2016.04.019](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.04.019). [Medline](#)
15. Wisner DJ, Hwang ES, Chang CB, et al. Features of occult invasion in biopsy-proven DCIS at breast MRI. *Breast J*. 2013;19:650-8. [doi:10.1111/tbj.12201](https://doi.org/10.1111/tbj.12201). [Medline](#)
16. Ward WH, DeMora L, Handorf E, et al. Preoperative delays in the treatment of DCIS and the associated incidence of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:386-96. [doi:10.1245/s10434-019-07844-4](https://doi.org/10.1245/s10434-019-07844-4). [Medline](#)
17. Lee SH, Kim YS, Han W, et al. Tumor growth rate of invasive breast cancers during wait times for surgery assessed by ultrasonography. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4874. [doi:10.1097/MD.0000000000004874](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004874). [Medline](#)
18. Huang L, Xu AM. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17:327-34. [doi:10.1080/14737140.2017.1301208](https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1301208). [Medline](#)
19. Allevi G, Strina C, Andreis D, et al. Increased pathological complete response rate after a long-term neoadjuvant letrozole treatment in postmenopausal oestrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;108:1587-92. [doi:10.1038/bjc.2013.151](https://doi.org/10.1038/bjc.2013.151). [Medline](#)
20. Raphael MJ, Biagi JJ, Kong W, Mates M, Booth CM, Mackillop WJ. The relationship between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160:17-28. [doi:10.1007/s10549-016-3960-3](https://doi.org/10.1007/s10549-016-3960-3). [Medline](#)
21. Witteveen A, Vliegen IM, Sonke GS, Klaase JM, IJzerman MJ, Siesling S. Personalisation of breast cancer follow-up: a time-dependent prognostic nomogram for the estimation of annual risk of locoregional recurrence in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152:627-36. [doi:10.1007/s10549-015-3490-4](https://doi.org/10.1007/s10549-015-3490-4). [Medline](#)

22. Geurts SM, de Vegt F, Siesling S, et al. Pattern of follow-up care and early relapse detection in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136:859-68. [doi:10.1007/s10549-012-2297-9](https://doi.org/10.1007/s10549-012-2297-9). [Medline](#)