

DMCG.dk Benchmarking Consortium

Kapitel 1: Brystkræft 1995-2012

Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk)
Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)

DBCG



databasernes
fællessekretariat
regionernes kliniske kvalitetsudviklingsprogram

Kapitel 1: Brystkræft 1995-2012

Forfattere

Peer Christiansen, formand for DBCG, professor, overlæge, dr.med., Kirurgisk afd. P, Aarhus Universitetshospital

Maj-Britt Jensen, ledende statistiker for DBCG, cand.scient.

Introduktion

Brystkræft udgør ca. en fjerdedel (26%) af samtlige kræfttilfælde hos kvinder, og brystkræft tegner sig for cirka 15% af kræftdødeligheden.¹ Forekomsten (incidensen) har været støt stigende de seneste 50-60 år. Omkring 1950 var der 1088 nye tilfælde i Danmark (alderstandardiseret incidensratio [ASR] 43,7). Dette var i 2010 øget til 5018 nye tilfælde (ASR 103,7).¹ Hver niende til hver tiende dansk kvinde rammes af brystkræft. Medianalderen er 62 år. Godt halvdelen af patienterne er i aldersgruppen 50-70 år, og sygdommen er meget sjælden hos kvinder under 30 år. Mere end 90% af patienter med nydiagnosticeret brystkræft anses for at have kurabel sygdom (lokaliseret sygdom +/- regional spredning). Omkring 10% har ved diagnosen mere udbredt sygdom enten 1) lokalavanceret sygdom med lokal spredning til thoraxsvæg, hud, massiv og in-ekstirpabel lymfeknudeinvolvering, eller inflammatorisk cancer eller 2) som dissemineret sygdom med fjernmetastaser (oftest lunger, lever eller knogler).

Risikofaktorerne for brystkræft omfatter en række hormonrelaterede faktorer, herunder tidlig menarche, sen menopause, ingen eller få fødsler og sen første fødsel.² HRT anses for en væsentlig faktor, hvorimod hormonel antikonception har haft en mindre betydning. Af andre faktorer er alkoholforbrug og overvægt. 5-10% er betinget af nedarvede mutationer (først og fremmest BRCA1-2) med autosomal dominant arvegang. Det er karakteristisk for arvelig brystkræft, at sygdommen debuterer tidligt, og at der i familierne også er andre kræftformer, frem for alt æggestokkræft.

Fordelingen mellem hormonreceptor positiv og hormonreceptor negativ brystkræft har gradvist ændret sig over tid.³ Samlet set har der i perioden været en incidensøgning, der udelukkende skyldes forekomst af flere receptor positive tilfælde. For hormonreceptor negativ brystkræft, der udgør en relativt større andel af de yngre aldersgrupper, er der derimod observeret en svagt faldende incidens. Dette mønster tilskrives mulige ændringer i miljøet og i livstilsfaktorer. Vigtigst synes at være tiltagende forekomst af overvægt og færre fødsler samt højere alder ved første fødsel.³

Danmark fik først fra 2008 indført et landsdækkende mammografiscreeningsprogram. Indtil da var mammografiscreening kun tilbudt til omkring 20% af den danske kvindelige befolkning. Det drejede sig om kvinder mellem 50 og 69 år bosiddende i Københavns og Frederiksberg kommuner og i Fyns amt, hvor der fra starten af 1990-erne etableredes screeningsprogrammer.⁴ Det landsdækkende program medførte en betydelig forøgelse af incidensen i perioden 2008-10. Fra 2011 har incidensen igen ligget i et lavere niveau, men dog lidt højere (4-5%) end før indførelsen af screening.¹ Ser man bort fra effekten af mammografiscreening antyder de danske tal, at der i Danmark har været en tendens til, at incidensøgningen fra midt i nullerne er stagneret, som det også har været observeret internationalt fra omkring årtusindskiftet og frem.⁵ Dette tilskrives først og fremmest reduceret anvendelse af hormonbehandling i klimakteriet (HRT).⁵

Prognosen ved brystkræft er relativt favorabel sammenlignet med andre cancerformer. Der er dog stor variation, der kan specificeres yderligere på baggrund af tumorstadium (størrelse og spredning) og forekomst af biologiske prognostiske variable: hormonreceptorer og HER2-receptorer, malignitetsgradering, proliferation (Ki67-index).⁶ Gen-profilering af den enkelte tumor vinder tiltagende indpas i denne sammenhæng. Tæt relation til en gennemført graviditet har også vist sig at have negativ prognostisk betydning.⁷

I perioden fra 1995 og til 2012 er der sket betydelige ændringer i behandlingen af brystkræft. De danske retningslinier fra DBCG har i perioden udviklet sig i takt med det internationalt anerkendte evidensniveau, og Danmark har generelt fulgt de rekommandationer, der er blevet udstukket ved de internationale biennale konsensuskonferencer (St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer). Studier involverende danske patienter^{8,9} og studier fra DBCG's database har i høj grad bidraget til evidensgrundlaget bag anbefalingerne.^{10,11}

Den primære behandling er radikalt ændret fra midt i 1990-erne til 2012. I starten af perioden var mastektomi og aksilrømning standardbehandling med supplerende strålebehandling til patienter med store tumorer (>5 cm) eller til patienter med lymfeknudemetastaser. Fra 2001 har sentinel node biopsi været standard til klinisk lymfeknudenegative patienter,¹² og gradvist har brystbevarende operation (BCS) erstattet mastektomi som standard. I 2012 fik 70% BCS mod ca. 30% i 1995. I takt hermed er anvendelsen af strålebehandling øget, idet det er obligatorisk at give strålebehandling mod det residuale bryst efter BCS.

Udviklingen i perioden har også gradvist ført til, at en større andel af patienterne er blevet tilbudt adjuverende systemisk behandling.¹³ I 1995 drejede det sig om godt halvdelen af de nydiagnosticerede patienter, mens det i 2012 var godt 90%. Den medicinske behandling er blevet tilbudt i henhold til prognostiske faktorer (tumorstørrelse, lymfeknudestatus, histologisk type og grad), suppleret med prædiktive faktorer, fra 1989 for endokrin behandling (hormonreceptorstatus) og fra sidste halvdel af nullerne for effekten af trastuzumab (human epidermal growth factor receptor 2).

Overlevelsen er som følge af ændringerne i kirurgisk og onkologisk behandling, ikke mindst pga. ændringerne i systemisk behandling, gradvis forbedret, og fem-årsoverlevelsen (overall survival – OS) er i Danmark øget fra omkring 65% i perioden 1977-81 til 75-80% for patienter, hvor diagnosen blev stillet i perioden 2002-5.⁴ De danske overlevelsestal er dog lavere end i de øvrige nordiske lande. En del af forklaringen herpå kan være, at mammografiscreening først sent er blevet tilgængelig i Danmark.

Effekten af den generelt senere diagnostik i perioden før indførelse af et nationalt mammografiscreeningsprogram er indirekte belyst i en undersøgelse, der sammenlignede resultaterne med hensyn til overlevelse i relation til sygdomsstadie i seks lande: England, Canada, Australien, Norge, Sverige og Danmark.¹⁴ Undersøgelsen byggede på nationale registerdata (for Danmarks vedkommende LPR-data) for en periode fra 2000 til 2007 (for Danmarks vedkommende dog kun 2004-7), og resultaterne omfattede 1 og 3 års relativ overlevelse. Dvs. undersøgelsen omfattede perioden umiddelbart før det nationale mammografiscreeningsprogram blev sat i værk. Undersøgelsen viste klart, at Danmark skilte sig ud med hensyn til en dårligere stadiefordeling på diagnosetidspunktet og en generelt lavere overlevelse, men så man derimod på overlevelsen

indenfor de enkelte sygdomsstadier, så var de danske resultater fuldt på højde med resultaterne i de øvrige lande.

Komorbidity er en meget væsentlig faktor i relation til både total og brystkræftspecifik overlevelse. Dette har været belyst i nyere danske undersøgelser. I et studium fra Region Midtjylland fandt man således, at risikoen for at dø af sygdommen inden 5 år var ca. 4 gange højere hos patienter, der havde betydende komorbidity (Charlson komorbidityindex [CCI] ≥ 3).¹⁵ Undersøgelsen, der byggede på perioden fra 2000 til 2011, viste dog også, at der var en betydelig prognoseforbedring indenfor alle komorbiditygrupperinger. Dette er ikke helt i overensstemmelse med en næsten samtidig, men noget større undersøgelse, der byggede på data fra hele landet i perioden 1990-2008.¹⁶ Den viste, at der for patienter med CCI ≥ 3 ikke kunne iagttages nogen ændring i prognosen over tid. Femårsoverlevelsen lå for den gruppe konstant omkring 43%, mens 5-års overlevelsen for patienter uden komorbidity øgede fra 73% i starten af perioden til 82% i perioden 2000-4. Det er ikke muligt på baggrund af det foreliggende evidensgrundlag at inddrage komorbidity i sammenligninger på tværs af landegrænser.

Metoder

Data i denne rapport bygger på registrering i Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) databasen i perioden 1995-2012. Undersøgelsen omfatter opgørelser for 4 perioder: 1995-99, 2000-04, 2005-09 og 2010-12. Et-års overlevelse er beregnet for alle perioder, 5-års overlevelsesdata er begrænset til de tre første perioder, og 10-års overlevelse er angivet for de to første perioder.

DBCG har siden 1977 prospektivt indsamlet data fra brystkræftpatienter, der er behandlet i Danmark. Databasen omfatter registrering af patienter med primær, histologisk verificeret brystkræft. Data indrapporteres fra de kirurgiske, patologiske og onkologiske afdelinger og omfatter epidemiologiske og deskriptive data, og detaljerede informationer om diagnostik, det kirurgiske indgreb, patologi, medicinsk onkologisk behandling og radioterapi. Indberetning omfatter også opfølgning af patienterne i 10 år, herunder registrering af recidiv. Overlevelsesdata sikres yderligere via løbende samkøring med cpr- og dødsårsagsregistret.

De statistiske metoder anvendt i kapitlet vedrørende brystkræft er beskrevet i det generelle metodeafsnit.

Resultater

Der er i DBCG registreret i alt 68842 nydiagnosticerede patienter med invasiv brystkræft i perioden 1995-2012 (Tabel 1). Medianalderen er gradvist steget en smule fra 60 til 62 år. Ved diagnosen havde 22% af brystkræftpatienterne registreret komorbidity, men andelen var stigende over tid fra 16% i 1995-99 til 24% i 2010-12. Komorbidity er tæt korreleret til alder. Andelen af patienter med CCI 3+ er således for aldersgrupperne 15-44, 45-54, 65-74 og 75+ henholdsvis 2%, 8%, 20%, 30% og 41%.

Andelen af brystkræftpatienter med lymfeknudemetastaser øgedes mellem første og anden periode fra 40 til 44%, men faldt igen til 41% i den sidste periode. Andelen af patienter, hvor lymfeknudestatus er ukendt har ligget konstant i perioden på 7-9%. Ukendt status er især knyttet til

den ældre patientpopulation. Således var andelen for aldersgrupperne 15-44, 45-54, 55-64, 65-74 og 75+ henholdsvis 2%, 3%, 3%, 4% og 29%. Tilsvarende øgedes andelen med ukendt lymfeknudestatus med stigende komorbiditet. For CCI 0, 1, 2 og 3+ var andelen henholdsvis 6%, 13%, 16% og 22%. Dissemineret sygdom er sjældent forekommende ved den primære diagnose, og udgør kun omkring 2%, og der er ikke sket nogen ændring i perioden. Andelen med lokalt fremskreden brystkræft har ligget relativt konstant på 1-2% i perioden.

Overlevelsen er gradvist forbedret over de fire perioder (Tabel 3a), og tilsvarende ses en reduktion i dødeligheden (Tabel 2). Et-års overlevelsen ændredes kun beskedent, men lå i hele perioden meget højt omkring 95% (Tabel 3a). Mellem perioderne 1995-99 og 2005-09 er der sket en markant forbedring i 5-års overlevelsen for næsten alle patientgrupper uanset stadium og alder. Den absolutte forbedring for alle patienter samlet er 7%, men for aldersgruppen 75+ udgør den absolutte forbedring kun 3%. For patienter med høj komorbiditet (CCI ≥ 3) og patienter med dissemineret sygdom, er der ikke observeret nogen signifikant ændring i 5-års overlevelsen. Samspillet mellem alder og komorbiditet er illustreret i Tabel 3b. For patienter uden komorbiditet er overlevelsesestimerne lidt højere sammenlignet med estimerne for de enkelte aldersgrupper i Tabel 3a, og denne forskel stiger med alderen.

Den aldersjusterede absolutte mortalitetsrate per 100 patient-år fremgår af Tabel 2. Mortalitetsraten for patienter observeret 0-1 år er 5,3, mens den for patienter observeret i 0-5 år er 5,8. Begge rater viser en svagt faldende tendens over tid fra 6,2 til 4,1 for 1-års mortalitetsraten per 100 patient-år og fra 7,1 til 5,3 for 5-års mortalitetsraten.

De relative overlevelser viser samme billede som beskrevet for den samlede overlevelse (Tabel 4a). Den 5-årige relative overlevelse for patienter med lokaliseret sygdom er i den senest registrerede periode 89%, mens estimatet kun er 24% for patienter med dissemineret sygdom. Det er bemærkelsesværdigt, at patienter uden lymfeknudemetastaser har en relativ 5-årsoverlevelse på 101%. Det tilsvarende estimat for patienter med lymfeknudemetastaser er 86%. Prognosen for lokalavanceret sygdom synes at være betydelig forbedret, men der er fortsat en stor mortalitet for den gruppe og en relativ 5-års overlevelse på kun 46%. Komorbiditet har en markant negativ indflydelse på prognosen. Således er det seneste 5-års overlevelsesestimatet henholdsvis 93%, 82%, 77% og 57% for CCI grupperne 0, 1, 2, og 3+. Tabel 3a viser, at der for ældre patienter (75+) ikke er sket så markant en forbedring i 5-års overlevelsen, som for de yngre aldersgrupper. For de ældre patienter steg overlevelsen kun med 3 procentpoint fra 53% til 56%. For de yngre aldersgrupper var observeredes tilsvarende en forbedring på 7-10 procentpoint. Af Tabel 4b fremgår det dog, at dette er en problemstilling, der primært er knyttet til patienter med komorbiditet. Ældre patienter uden komorbiditet havde i den seneste periode en relativ 5-års overlevelse på 93%, hvilket er helt på samme niveau som hos yngre patienter.

Diskussion

Denne opgørelse viser klart, at brystkræft i sammenligning med andre hyppigt forekommende kræftformer har en favorabel prognose med en relativ 5-års overlevelse, der nu er 88%. Mortaliteten umiddelbart efter diagnose og behandling er lav, og den relative 1-års overlevelse er 98%. Analysen viser også, at prognosen gradvist er betydeligt forbedret i perioden fra 1995 til 2012. Forbedringerne ses for alle aldersgrupper, men dog i mindre udtalt grad for ældre patienter og for patienter med betydende komorbiditet.

Den let stigende medianalder i opgørelsesperioden afspejler, at sygdommen fortrinsvis rammer den postmenopausale aldersgruppe, og at befolkningen generelt bliver ældre. Mammografiscreeningen fra 2008 har dog formentlig medført, at stigningen mellem de sidste to perioder er mindre, end tilfældet ville have været uden screening, da screening i det enkelte tilfælde rykker diagnosen frem i tid med en lavere gennemsnitsalder for den samlede brystkræftpopulationen til følge. Vedr. komorbiditet er den observerede tendens mod en større andel med komorbiditet over tid fra 16% til 22% formentlig et udtryk for, at der i de tidligste perioder ikke var en helt komplet registrering, således at der var en underregistrering af patienter, der ikke blev opereret, men fik primær onkologisk behandling eller ingen behandling. De er i højere grad registreret fra 2005 og frem, og det har formentlig medført, at andelen af patienter med komorbiditet er blevet større. Mere komplet LPR-registrering kan også have bidraget hertil.

Ændringer i andelen af patienter med lymfeknudemetastaser mellem første og anden periode kan tilskrives stage-migration i forbindelse med indførelse af sentinel node teknikken.¹⁷ Mammografiscreeningen fra 2008 har derimod medført, at andelen med regional spredning igen faldt til 41% i den sidste periode. For de ældre patienter er registrering af lymfeknudestatus mindre præcis, idet andelen, hvor den er ukendt, er 29% i aldersgruppen 75+ mod 2-4% i de yngre aldersgrupper. Ukendt lymfeknudestatus afspejler også, at patienter med høj komorbiditet ikke har fået foretaget så omfattende operation med indgreb i aksillen.

For patienter med lokalt fremskeden sygdom og disseminering på diagnosetidspunktet, kan den lave forekomst på omkring 2% i nogen grad være sløret af, at der i de senere perioder fra midten af nullerne har været en mere komplet registrering af patienter, der ikke primært er opereret. Tilsvarende kan den konstant lave andel med lokalt fremskeden sygdom på 1-2% være upræcis pga. ændring i registreringspraksis. For disse grupper kan specielt de beskedne andele i de tidligere perioder af opgørelsen altså være i underkanten af de faktiske forhold.

I denne opgørelse har vi ikke for 5-års overlevelsen resultater efter 2009, men 1-års opgørelsen antyder dog, at der fortsat er en lille bedring på vej. Opgørelsen af mortalitetsraterne per 100 patient-år illustrerer den favorable prognose. Brystkræft er en kræftform, der har en meget lav mortalitet indenfor det første år efter diagnosen stilles, og en beskedne mortalitet også på længere sigt.

Opgørelsen peger klart på, at patienter med høj alder og patienter med betydende komorbiditet skiller sig ud med en relativt dårligere prognose, også for relativ overlevelse. Disse estimater skal dog tages med et vist forbehold, da brystkræftpatienter med specificeret CCI sammenlignes med baggrundsbefolkningen, der afspejler alle CCI-niveauer. Det betyder, at den relative overlevelse for brystkræftpatienter uden komorbiditet overestimeres, mens estimatet for patienter med høj

komorbiditet bliver for lavt. Det har dog ikke afgørende betydning for tolkningen af resultaterne, og budskabet er, at den relative overlevelse tilsyneladende er aldersuafhængig for patienter uden komorbiditet.

Tilsvarende forbehold er gældende for andre grupper. Patienter med høj komorbiditet og i nogen grad høj alder får ikke i samme omfang udført primær operation med kurativ sigte som yngre patienter og patienter uden komorbiditet. De vil i denne opgørelse derfor oftere figurere i gruppen med ukendt lymfeknudestatus. Dette er baggrunden for, at opgørelsen af opererede patienter med sygdomsudbredning begrænset til brystet (N-negative) har en relativ 5-års overlevelse på omkring 100%. I vurderingen af de relative overlevelser er man således nødt til at holde sig for øje, at patienter, der opereres med kurativt sigte for brystkræft, generelt er en selekteret gruppe.

De præsenterede overlevelsesestimater synes at være en anelse bedre end i sammenlignelige opgørelser.^{1,14} Disse opgørelser bygger dog på LPR-data, og der er derfor ikke 100% overensstemmelse i datagrundlaget. DBCG-dataregistrering har ikke været helt komplet i de tidligere perioder (specielt før 2000), men herefter har der været en gradvis øget registrering, således at der i dag kun er en meget begrænset andel af patienter med histologisk verifikation af brystkræft, der ikke inkluderes i databasen. I årene 2011-13 har kompletheden af DBCG-databasen overfor Patobank således været 94-96%.¹⁸ Derimod sker der i DBCG ikke registrering af patienter, hvor der ikke foreligger en biopsiverifikation af diagnosen. Sådanne patienter vil derimod optræde i opgørelser baseret på LPR-data, der i forhold til DBCG-data ikke er tilsvarende validerede.¹⁹ Det må dog konkluderes, at uanset hvilke datakilder, der lægges til grund, så ligger overlevelsesestimaterne i Danmark generelt lavere, end i de lande, som vi ellers er sammenlignelige med.^{1,19} I OECD-rapporten fra 2013¹⁹ tegnes et ret så dystert billede, hvor Danmark skiller sig ud som det land, der har den højeste aldersstandardiserede mortalitetsratio i begge de opgjorte år 2000 og 2009.

Dårligere danske resultater kan i teorien bero på flere forhold. Før det første kan det være et udtryk for, at der gives en generelt dårligere behandling i Danmark til alle patienter eller til nogle patientgrupper. For det andet kan forskellene bero på, at diagnosen stilles på et generelt senere tidspunkt, og at patienterne derfor behandles i et mere fremskredent sygdomsstadium. Endelig kan en lavere generel sundhedstilstand være årsagen til, at danske patienter har en dårligere prognose. Der har fra årtusindeskiftet specielt omkring kræftplanerne (I 2000, II 2005 og III 2010) været megen fokus på standarden af kræftbehandling i Danmark.²⁰⁻²² Det har i betydelig grad bidraget til, at der i Danmark tilbydes en palet af behandlingstilbud til patienter med brystkræft, som anbefalet i de gældende internationale anbefalinger.²³ Der foreligger ikke målrettede opgørelser, der tillader en kvalitativ evaluering af de enkelte led i behandlingen (kirurgi, strålebehandling og medicinsk onkologisk behandling), men den høje grad af centralisering, der også har været tilskyndet af kræftplanerne, og det store patientvolumen per center taler for, at *kvaliteten af behandling* kan leve op til international standard. Centrale indikatorer peger også i den retning. F.eks. er det dokumenteret i DBCG's kvalitetsindikatorrapport,¹⁸ at lokalrecidivforekomsten efter brystbevarende behandling i Danmark ligger på et niveau af mindre end 2% over 5 år, hvilket er bemærkelsesværdigt lavt i international sammenhæng. Det fremgår også af samme rapport, at hovedparten af patienterne modtager adjuverende medicinsk behandling. Det er kun 5-10%, det ikke gælder for. Det er også vist, at stadium for stadium fører behandling i Danmark til mindst lige så gode resultater som i bl.a. Norge, Sverige og England.¹⁴

Den foreliggende opgørelse peger på, at omstændighederne hos ældre patienter er lidt anderledes, og at der fortsat er mulighed for at bedre resultaterne, idet den relative 5-års overlevelse for aldersgruppen 75+ ligger 8 procentpoint lavere end for de øvrige aldersgrupper. Dette forhold er ikke ukendt, og DBCG har fra slutningen af nullerne haft specielt fokus på denne aldersgruppe, idet en dansk oversigt klart viste, at der for den gruppe har været en for begrænset behandlingsindsats.²⁴ Fra 2009 har DBCG således haft et separat afsnit i retningslinierne for aldersgruppen 75+ og for patienter med høj komorbiditet. Det pointeres heri, at behandling ikke skal styres af patientalder, men at det i stedet er den biologiske alder og komorbiditet, der bestemmer omfanget af behandlingstilbud. Dvs. ældre patienter uden betydende komorbiditet tilbydes primær kirurgisk og onkologisk behandling på samme grundlag som yngre patienter. Denne ændrede strategi er selvsagt ikke identificerbar på 5-års overlevelsen endnu, men 1-års tallene antyder dog, at der er en forbedring på vej. De aktuelle resultater understreger også, at det er samspillet mellem komorbiditet og alder, der har betydning. Med henblik på at opdatere retningslinierne på området er der behov for at se nærmere på, i hvilken grad den højere mortalitet hos patienter med komorbiditet og høj alder er et udslag af, 1) at de ikke tilbydes relevant behandling, 2) at de ikke tåler den givne behandling, eller 3) at der er helt andre forhold, der gør sig gældende.

For sen diagnose har været i fokus som årsag til generelt dårligere resultater af kræftbehandlingen i Danmark end i vores nabolande. Senest har det været bragt på bane i forbindelse med regeringens lancering af planerne for en evt. kommende kræftplan IV. For brystkræft gælder, at kortere eller længere ventetid på udredning, når det drejer sig om dage eller få uger, ikke har samme afgørende betydning for prognosen, som tilfældet er for andre kræftformer, og lanceringen af kræftpakkerne fra 2007 vurderes derfor ikke at ville føre til mærkbare ændringer i overlevelsen for brystkræft. Derimod forventes den fremrykning af diagnosen for patienter i aldersgruppen 50-69 år, der er sket i forbindelse med indførelse af det nationale mammografiscreeningsprogram fra 2008, at få betydelig indflydelse på de danske overlevelsestal, idet det, som tidligere omtalt, er dokumenteret, at sammenlignes behandling stadium for stadium, kan de danske resultater måle sig med vore nabolandes.¹⁴

Dårligere generel sundhedstilstand i Danmark anses for at være en betydende faktor for de relativt dårlige resultater på kræftområdet. Denne undersøgelse understøtter indirekte dette. For det første fremgår det klart, at komorbiditet er en afgørende faktor for dårlig prognose. For det andet fremgår det, at den relative 5-års overlevelse på 88% for patienter med brystkræft ligger på et pænt niveau trods en overall mortalitet på 23%, der rangerer højt set i international sammenhæng.¹⁹ Dette kan kun ses som et resultat af en høj mortalitet i baggrundsbefolkningen.

Konklusion

Mortaliteten af brystkræft har været signifikant faldende i Danmark i perioden 1995-2012. Den i sammenligning med andre lande relativt høje mortalitet i Danmark skyldes i nogen udstrækning senere diagnose af sygdommen pga. sen indførelse af mammografiscreening. Stadium for stadium har danske patienter således samme prognose som patienter i de lande, der sammenlignes med. Den højere generelle morbiditet i den danske befolkning er en medvirkende årsag til den dårligere prognose for danske brystkræftpatienter i internationale sammenligninger.

Danske patienter med høj alder og betydende komorbiditet går det mindre godt end de øvrige patientgrupper, og for dem bør der gøres en ekstra indsats for at optimere behandlingen.

Tables: Breast Cancer

Table 1 Distribution of breast cancer by age group, cancer stage and comorbidity (1995-2012)

	Total Period	Calendar Period of Breast Cancer Diagnosis			
	N (%)	N (%)			
	1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Total	68842	15753	18039	21308	13742
Median Age	62	60	61	62	63
Age Group					
15-44	6597 (10)	1688 (11)	1818 (10)	1890 (9)	1201 (9)
45-54	14363 (21)	3813 (24)	3936 (22)	3926 (18)	2688 (20)
55-64	19389 (28)	3960 (25)	5017 (28)	6669 (31)	3743 (27)
65-74	15839 (23)	3444 (22)	3739 (21)	5045 (24)	3611 (26)
≥75	12654 (18)	2848 (18)	3529 (20)	3778 (18)	2499 (18)
Cancer Stage					
M0	67561 (98)	15489 (98)	17714 (98)	20885 (98)	13473 (98)
Node Negative	32751 (48)	7708 (49)	8214 (46)	9871 (46)	6958 (51)
Node Positive	28506 (41)	6343 (40)	7970 (44)	9139 (43)	5054 (37)
Unknown	5366 (8)	1298 (8)	1337 (7)	1500 (7)	1231 (9)
LABC	938 (1)	140 (1)	193 (1)	375 (2)	230 (2)
M1=DM	1281 (2)	264 (2)	325 (2)	423 (2)	269 (2)
Comorbidity Index					
CCI=0 (None)	53986 (78)	13207 (84)	14204 (79)	16259 (76)	10316 (75)
CCI=1 (Low)	8416 (12)	1467 (9)	2159 (12)	2821 (13)	1969 (14)
CCI=2 (Medium)	3954 (6)	735 (5)	1063 (6)	1293 (6)	863 (6)
CCI≥3 (High)	2486 (4)	344 (2)	613 (3)	935 (4)	594 (4)

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; M0, Non-metastatic; M1, Metastatic; LABC, Locally Advanced Breast Cancer; DM, Distant Metastatic (=M1)

Table 2 1-year, 5-year, and 10-year age-adjusted mortality rate for breast cancer. Overall estimates and stratified by age group, cancer stage and comorbidity (1995-2012)

Mortality Rate, per 100 Patient-Year (95% CI)	Year	Calendar Period of Breast Cancer Diagnosis				
		Total Period 1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Total						
	0-1	5.28 (5.11-5.45)	6.20 (5.82-6.61)	5.64 (5.29-6.00)	5.19 (4.89-5.51)	4.06 (3.74-4.42)
	0-5	5.84 (5.75-5.94)	7.10 (6.90-7.31)	6.13 (5.96-6.31)	5.33 (5.18-5.48)	
	0-10		6.84 (6.69-6.99)	5.91 (5.78-6.04)		
Age Group						
15-44	0-1	1.32 (0.60-2.93)	1.63 (0.39-6.85)	1.79 (0.48-6.69)	1.00 (0.18-5.52)	0.86 (0.08-8.94)
	0-5	3.02 (2.34-3.89)	4.75 (3.20-7.06)	2.83 (1.75-4.60)	2.40 (1.44-3.99)	
	0-10		3.97 (2.87-5.48)	2.62 (1.81-3.79)		
45-54	0-1	1.69 (1.18-2.44)	2.38 (1.31-4.33)	1.85 (0.95-3.60)	1.39 (0.64-2.99)	0.94 (0.30-2.90)
	0-5	2.66 (2.32-3.06)	3.60 (2.87-4.51)	2.84 (2.22-3.64)	2.08 (1.55-2.77)	
	0-10		3.14 (2.63-3.75)	2.49 (2.05-3.02)		
55-64	0-1	2.31 (1.90-2.81)	3.71 (2.64-5.21)	3.17 (2.29-4.40)	1.47 (0.97-2.22)	1.30 (0.72-2.34)
	0-5	3.23 (2.99-3.50)	4.66 (4.04-5.38)	3.81 (3.32-4.38)	2.48 (2.14-2.87)	
	0-10		4.40 (3.94-4.90)	3.53 (3.17-3.93)		
65-74	0-1	3.97 (3.43-4.60)	5.28 (4.02-6.95)	3.97 (2.93-5.37)	3.89 (2.99-5.05)	2.75 (1.90-3.97)
	0-5	4.97 (4.65-5.30)	6.47 (5.75-7.28)	5.29 (4.67-5.98)	4.48 (3.99-5.03)	
	0-10		6.45 (5.89-7.05)	5.54 (5.06-6.07)		
≥75	0-1	11.66 (10.58-12.86)	11.99 (9.79-14.69)	12.03 (10.02-14.43)	12.42 (10.44-14.77)	9.84 (7.76-12.48)
	0-5	11.83 (11.24-12.44)	12.59 (11.39-13.90)	12.00 (10.95-13.14)	11.70 (10.70-12.80)	
	0-10		13.46 (12.44-14.57)	12.41 (11.55-13.34)		
Cancer Stage						
M0	0-1	4.63 (4.47-4.80)	5.63 (5.27-6.02)	4.93 (4.61-5.28)	4.42 (4.14-4.72)	3.49 (3.19-3.83)
	0-5	5.54 (5.45-5.63)	6.83 (6.64-7.04)	5.84 (5.67-6.01)	4.98 (4.84-5.13)	
	0-10		6.66 (6.51-6.81)	5.71 (5.59-5.84)		
Node Negative	0-1	1.90 (1.76-2.06)	2.60 (2.26-2.99)	2.23 (1.93-2.58)	1.46 (1.24-1.72)	1.44 (1.18-1.75)
	0-5	3.18 (3.09-3.28)	4.14 (3.94-4.36)	3.45 (3.26-3.64)	2.79 (2.64-2.95)	
	0-10		4.58 (4.42-4.75)	3.93 (3.79-4.09)		

Node Positive	0-1	4.60 (4.36-4.86)	6.85 (6.22-7.54)	5.11 (4.63-5.64)	3.66 (3.28-4.08)	2.88 (2.45-3.40)
	0-5	6.79 (6.64-6.94)	9.53 (9.16-9.92)	7.31 (7.03-7.61)	5.54 (5.31-5.78)	
	0-10		8.99 (8.70-9.28)	7.07 (6.85-7.29)		
Unknown	0-1	16.03 (14.94-17.19)	17.59 (15.34-20.18)	20.79 (18.35-23.56)	17.12 (15.06-19.46)	12.35 (10.47-14.56)
	0-5	13.20 (12.66-13.76)	13.94 (12.89-15.07)	16.30 (15.14-17.54)	12.88 (11.95-13.89)	
	0-10		11.90 (11.13-12.73)	13.81 (12.95-14.73)		
LABC	0-1	22.78 (19.75-26.28)	25.62 (16.93-38.79)	31.23 (23.69-41.17)	21.02 (16.63-26.57)	15.26 (10.81-21.53)
	0-5	21.46 (19.74-23.33)	26.75 (21.20-33.76)	26.81 (22.72-31.64)	18.65 (16.34-21.29)	
	0-10		22.10 (17.79-27.45)	24.36 (20.95-28.32)		
M1=DM	0-1	43.27 (39.39-47.53)	40.08 (31.80-50.51)	52.69 (44.36-62.58)	38.44 (32.36-45.66)	27.79 (21.74-35.54)
	0-5	33.76 (31.66-36.00)	39.88 (34.56-46.03)	37.15 (32.89-41.96)	32.07 (28.77-35.75)	
	0-10		34.96 (30.49-40.08)	33.50 (29.92-37.50)		
Comorbidity Index						
CCI=0 (None)	0-1	4.07 (3.90-4.24)	5.05 (4.67-5.45)	4.26 (3.93-4.61)	3.92 (3.62-4.24)	2.87 (2.56-3.22)
	0-5	4.93 (4.84-5.02)	6.24 (6.03-6.44)	5.18 (5.01-5.36)	4.27 (4.12-4.42)	
	0-10		6.18 (6.03-6.34)	5.19 (5.05-5.32)		
CCI=1 (Low)	0-1	6.30 (5.78-6.87)	8.28 (6.90-9.93)	6.65 (5.63-7.86)	6.21 (5.34-7.22)	4.77 (3.89-5.86)
	0-5	6.90 (6.62-7.19)	9.12 (8.38-9.93)	7.17 (6.64-7.74)	6.41 (5.97-6.88)	
	0-10		8.65 (8.08-9.26)	7.01 (6.60-7.44)		
CCI=2 (Medium)	0-1	8.57 (7.68-9.56)	11.33 (9.07-14.14)	9.87 (8.11-12.01)	7.62 (6.23-9.32)	6.85 (5.28-8.89)
	0-5	8.80 (8.33-9.30)	11.26 (10.07-12.58)	9.33 (8.45-10.30)	7.74 (7.02-8.53)	
	0-10		10.51 (9.60-11.51)	8.48 (7.83-9.20)		
CCI≥3 (High)	0-1	14.67 (13.18-16.32)	16.26 (12.34-21.42)	18.08 (14.84-22.03)	13.91 (11.63-16.62)	11.12 (8.66-14.27)
	0-5	13.87 (13.07-14.71)	14.48 (12.46-16.82)	16.40 (14.73-18.27)	13.75 (12.54-15.08)	
	0-10		13.77 (12.17-15.59)	14.74 (13.43-16.18)		

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, Confidence Interval; M0, Non-metastatic; M1, Metastatic; LABC, Locally Advanced Breast Cancer; DM, Distant Metastatic (=M1)

Table 3a 1-year, 5-year, and 10-year age-adjusted absolute survival for breast cancer. Overall estimates and stratified by age group, cancer stage and comorbidity (1995-2012)

Absolute Survival % (95% CI)	Year	Calendar Period of Breast Cancer Diagnosis				
		Total Period 1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Median Follow-up		8 years 8 months	16 years 6 months	11 years 8 months	6 years 4 months	2 years 10 months
Total	1	95 (95-95)	94 (94-94)	95 (94-95)	95 (95-95)	96 (96-96)
	5	75 (74-75)	70 (69-71)	74 (73-74)	77 (76-77)	
	10		51 (50-52)	56 (55-56)		
Age Group						
15-44	1	99 (99-99)	98 (98-99)	98 (98-98)	99 (99-99)	99 (99-99)
	5	86 (85-86)	79 (78-79)	87 (86-87)	89 (88-89)	
	10		68 (67-68)	77 (76-78)		
45-54	1	98 (98-98)	98 (97-98)	98 (98-98)	99 (98-99)	99 (98-99)
	5	87 (87-88)	83 (83-84)	87 (86-87)	90 (90-90)	
	10		73 (73-74)	78 (78-79)		
55-64	1	98 (98-98)	96 (96-97)	97 (97-97)	99 (98-99)	99 (99-99)
	5	85 (85-85)	79 (79-80)	83 (82-83)	88 (88-89)	
	10		65 (64-65)	70 (70-71)		
65-74	1	96 (96-96)	95 (94-95)	96 (96-96)	96 (96-96)	97 (97-98)
	5	78 (77-78)	72 (71-73)	77 (76-77)	80 (79-80)	
	10		52 (51-53)	57 (56-58)		
≥75	1	89 (89-89)	89 (88-89)	89 (88-89)	88 (88-89)	91 (90-91)
	5	55 (54-55)	53 (52-54)	55 (54-56)	56 (55-57)	
	10		25 (24-26)	28 (27-29)		
Cancer Stage						
M0	1	95 (95-96)	95 (94-95)	95 (95-96)	96 (95-96)	97 (96-97)
	5	76 (75-76)	71 (70-72)	75 (74-75)	78 (77-78)	
	10		52 (51-52)	57 (56-57)		
Node negative	1	98 (98-98)	97 (97-98)	98 (97-98)	99 (98-99)	99 (98-99)
	5	85 (84-85)	81 (80-82)	84 (83-85)	87 (86-88)	
	10		63 (62-64)	67 (66-68)		
Node positive	1	95 (95-96)	93 (93-94)	95 (94-96)	96 (96-97)	97 (96-98)
	5	71 (70-71)	62 (61-63)	69 (68-70)	75 (74-76)	
	10		41 (40-43)	49 (48-50)		
Unknown	1	85 (84-87)	84 (81-87)	82 (78-85)	84 (82-87)	88 (86-90)
	5	54 (52-56)	52 (47-56)	47 (43-51)	54 (51-57)	
	10		34 (30-38)	30 (26-34)		
LABC	1	80 (77-82)	77 (71-83)	74 (67-80)	81 (77-85)	86 (80-90)
	5	35 (32-39)	28 (22-35)	28 (22-35)	41 (36-46)	
	10		17 (12-23)	13 (9-19)		
M1=DM	1	66 (63-69)	68 (64-73)	60 (54-66)	69 (65-73)	77 (71-82)
	5	22 (20-25)	16 (13-20)	20 (16-24)	22 (18-26)	
	10		8 (5-11)	7 (5-10)		

Comorbidity Index						
CCI=0 (None)	1	96 (96-96)	95 (95-96)	96 (95-96)	96 (96-97)	97 (97-98)
	5	78 (77-78)	73 (72-74)	77 (76-78)	81 (80-81)	
	10		54 (53-55)	59 (59-60)		
CCI=1 (Low)	1	94 (93-94)	92 (91-93)	94 (93-95)	94 (94-95)	95 (94-96)
	5	71 (70-72)	63 (61-66)	70 (68-72)	73 (71-74)	
	10		43 (41-45)	50 (48-52)		
CCI=2 (Medium)	1	92 (91-93)	89 (87-91)	91 (89-92)	93 (91-94)	93 (91-95)
	5	65 (63-66)	57 (54-61)	63 (60-66)	68 (66-71)	
	10		36 (33-40)	44 (41-47)		
CCI≥3 (High)	1	86 (85-88)	85 (81-88)	84 (81-87)	87 (85-89)	90 (87-92)
	5	51 (49-53)	50 (45-55)	44 (40-49)	51 (48-54)	
	10		26 (22-31)	25 (22-29)		

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, Confidence Interval; M0, Non-metastatic; M1, Metastatic; LABC, Locally Advanced Breast Cancer; DM, Distant Metastatic (=M1)

Table 3b 1-year, 5-year, and 10-year age-adjusted absolute survival for breast cancer according to age group for patients with CCI=0 (1995-2012)

Absolute Survival % (95% CI)	Year	Total Period	Calendar Period of Breast Cancer Diagnosis			
		1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Age Group						
15-44	1	99 (99-99)	98 (98-99)	98 (98-99)	99 (99-99)	99 (99-100)
	5	86 (86-86)	79 (78-79)	87 (87-88)	90 (89-90)	
	10		68 (67-69)	77 (77-78)		
45-54	1	99 (98-99)	98 (98-98)	99 (98-99)	99 (99-99)	99 (99-99)
	5	88 (88-88)	84 (84-84)	88 (87-88)	91 (91-91)	
	10		74 (74-75)	79 (79-80)		
55-64	1	98 (98-98)	97 (97-97)	98 (97-98)	99 (98-99)	99 (99-99)
	5	87 (86-87)	81 (80-82)	85 (84-85)	88 (88-88)	
	10		67 (66-67)	73 (73-74)		
65-74	1	97 (97-98)	96 (96-96)	98 (97-98)	98 (97-98)	98 (98-99)
	5	82 (81-82)	76 (75-77)	80 (79-81)	84 (83-85)	
	10		57 (56-58)	62 (61-63)		
≥75	1	91 (91-91)	91 (90-91)	91 (90-91)	91 (90-91)	93 (92-94)
	5	61 (61-62)	58 (57-59)	61 (60-62)	63 (62-65)	
	10		29 (28-30)	34 (33-35)		

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, Confidence Interval; M0, Non-metastatic; M1, Metastatic; LABC, Locally Advanced Breast Cancer; DM, Distant Metastatic (=M1)

Table 4a 1-year, 5-year, and 10-year age-adjusted relative survival for breast cancer. Overall estimates and stratified by age group, cancer stage and comorbidity (1995-2012)

Relative Survival % (95% CI)	Year	Calendar Period of Breast Cancer Diagnosis				
		Total Period 1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Total	1	97 (97-98)	97 (96-97)	97 (97-98)	97 (97-98)	98 (98-99)
	5	86 (85-86)	82 (81-83)	85 (84-86)	88 (87-88)	
	10		72 (70-74)	77 (75-78)		
Age Group						
15-44	1	99 (99-99)	99 (98-99)	98 (98-98)	99 (99-99)	99 (99-99)
	5	86 (86-87)	79 (79-80)	87 (87-88)	89 (89-89)	
	10		69 (68-70)	78 (78-79)		
45-54	1	99 (99-99)	98 (98-98)	99 (98-99)	99 (99-99)	99 (99-99)
	5	89 (89-89)	85 (85-86)	88 (88-89)	92 (91-92)	
	10		77 (77-78)	82 (81-82)		
55-64	1	98 (98-99)	97 (97-98)	98 (97-98)	99 (99-99)	99 (99-100)
	5	89 (89-89)	84 (83-84)	86 (86-87)	92 (92-92)	
	10		74 (73-75)	79 (78-79)		
65-74	1	98 (98-98)	97 (97-98)	98 (98-99)	98 (98-98)	99 (99-99)
	5	87 (87-88)	83 (82-84)	87 (86-87)	89 (88-89)	
	10		73 (72-75)	77 (76-78)		
≥75	1	95 (95-96)	95 (95-96)	95 (95-96)	95 (94-95)	97 (96-97)
	5	81 (80-82)	80 (78-81)	81 (80-83)	81 (80-82)	
	10		67 (65-70)	73 (71-76)		
Cancer Stage						
M0	1	98 (98-98)	97 (97-98)	98 (98-98)	98 (98-99)	99 (98-99)
	5	87 (87-88)	83 (82-84)	86 (86-87)	89 (88-90)	
	10		73 (71-74)	78 (77-80)		
Node Negative	1	101 (101-101)	100 (100-101)	101 (101-101)	101 (101-101)	101 (101-101)
	5	99 (98-99)	96 (94-97)	98 (96-99)	101 (100-102)	
	10		92 (88-95)	95 (91-97)		
Node Positive	1	98 (98-98)	96 (95-97)	98 (97-98)	99 (98-99)	99 (98-100)
	5	81 (80-82)	72 (70-74)	80 (78-81)	86 (85-88)	
	10		58 (55-61)	67 (65-70)		
Unknown	1	88 (87-89)	87 (83-90)	84 (81-87)	87 (84-89)	91 (88-93)
	5	63 (61-65)	62 (57-66)	56 (51-60)	61 (58-65)	
	10		49 (43-54)	43 (38-48)		
LABC	1	82 (79-85)	78 (71-84)	76 (69-82)	83 (79-87)	88 (82-92)
	5	40 (36-44)	30 (23-37)	30 (23-37)	46 (40-52)	
	10		19 (13-26)	14 (9-21)		
M1=DM	1	68 (65-70)	69 (64-74)	62 (56-67)	71 (66-75)	78 (72-83)
	5	24 (22-27)	17 (13-21)	22 (17-27)	24 (20-29)	
	10		9 (6-13)	9 (6-14)		

Comorbidity Index						
CCI=0 (None)	1	99 (98-99)	98 (97-98)	99 (98-99)	99 (98-99)	100 (99-100)
	5	91(90-91)	86 (85-87)	90 (89-91)	93 (92-94)	
	10		78 (76-80)	84 (82-86)		
CCI=1 (Low)	1	96 (96-97)	95 (93-96)	96 (95-97)	96 (95-97)	98 (97-99)
	5	81 (80-82)	73 (70-76)	81 (78-83)	82 (80-84)	
	10		57 (53-61)	68 (64-71)		
CCI=2 (Medium)	1	94 (93-95)	92 (90-94)	93 (91-95)	95 (93-96)	96 (93-97)
	5	74 (72-76)	67 (62-71)	72 (69-75)	77 (74-80)	
	10		50 (44-56)	59 (54-63)		
CCI≥3 (High)	1	89 (87-90)	88 (83-91)	86 (83-89)	89 (87-91)	92 (89-94)
	5	57 (55-60)	57 (51-63)	51 (46-56)	57 (53-61)	
	10		35 (28-41)	33 (28-38)		

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, Confidence Interval; M0, Non-metastatic; M1, Metastatic; LABC, Locally Advanced Breast Cancer; DM, Distant Metastatic (=M1)

Table 4b 1-year, 5-year, and 10-year age-adjusted relative survival for breast cancer according to age group for patients with CCI=0 (1995-2012)

Relative Survival % (95% CI)	Year	Total Period	Calendar Period of Breast Cancer Diagnosis			
		1995-2012	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2012
Age Group						
15-44	1	99 (99-99)	99 (98-99)	99 (98-99)	99 (99-99)	100 (99-100)
	5	87 (86-87)	79 (79-80)	88 (87-88)	90 (90-90)	
	10		69 (69-70)	79 (78-79)		
45-54	1	99 (99-99)	98 (98-98)	99 (99-99)	99 (99-99)	100 (99-100)
	5	90 (89-90)	86 (85-86)	89 (89-90)	92 (92-93)	
	10		78 (78-79)	83 (83-84)		
55-64	1	99 (99-99)	98 (98-98)	98 (98-99)	100 (100-100)	100 (99-100)
	5	91 (90-91)	86 (85-86)	89 (88-89)	94 (93-94)	
	10		76 (75-77)	82 (81-83)		
65-74	1	99 (99-100)	98 (98-99)	100 (99-100)	99 (99-100)	100 (99-100)
	5	92 (91-92)	88 (87-89)	91 (90-92)	93 (93-94)	
	10		80 (79-82)	83 (82-84)		
≥75	1	98 (97-98)	97 (97-98)	97 (97-98)	97 (96-98)	99 (98-100)
	5	91 (90-92)	88 (85-89)	91 (89-93)	93 (91-95)	
	10		80 (76-83)	90 (86-93)		

Abbreviations: CCI, Charlson Comorbidity Index; CI, Confidence Interval

Referencer

1. Engholm, G. *et al.* NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 6.1 (25.04.2014). *Assoc. Nord. Cancer Regist. Danish Cancer Soc.* (2014). Available at: www.anccr.nu.
2. Kroman, N., Lidegaard, Ø. & Ewertz Kvistgaard, M. Mammacancer—en livsstilssygdom? *UGESKR LÆGER* 167, 4636–4641 (2005).
3. Anderson, W. F. *et al.* Divergent estrogen receptor-positive and -negative breast cancer trends and etiologic heterogeneity in Denmark. *Int. J. Cancer* 133, 2201–6 (2013).
4. Christiansen, P. *et al.* Position paper: Breast cancer screening, diagnosis, and treatment in Denmark. *Acta Oncol.* 1–12 (2014). doi:10.3109/0284186X.2013.874573
5. Glass, A. G., Lacey, J. V, Carreon, J. D. & Hoover, R. N. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J. Natl. Cancer Inst.* 99, 1152–61 (2007).
6. Mouridsen, H. T., Bjerre, K. D., Christiansen, P., Jensen, M.-B. & Møller, S. Improvement of prognosis in breast cancer in Denmark 1977-2006, based on the nationwide reporting to the DBCG Registry. *Acta Oncol.* 47, 525–36 (2008).
7. Kroman, N. & Mouridsen, H. T. Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast* 12, 516–521 (2003).
8. Mouridsen, H. *et al.* Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 361, 766–76 (2009).
9. Piccart-Gebhart, M. J. *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 353, 1659–1672 (2005).
10. Ejlersen, B., Jensen, M.-B. & Mouridsen, H. T. Excess mortality in postmenopausal high-risk women who only receive adjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer. *Acta Oncol.* 1–12 (2013). doi:10.3109/0284186X.2013.850738
11. Christiansen, P. *et al.* Mortality Rates Among Early-Stage Hormone Receptor-Positive Breast Cancer Patients: A Population-Based Cohort Study in Denmark. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 1–10 (2011).
12. Friis, E., Galatius, H. & Garne, J. P. Organized nation-wide implementation of sentinel lymph node biopsy in Denmark. *Acta Oncol.* 47, 556–60 (2008).
13. Møller, S. *et al.* The clinical database and the treatment guidelines of the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG); its 30-years experience and future promise. *Acta Oncol.* 47, 506–24 (2008).

14. Walters, S. *et al.* Breast cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 2000-2007: a population-based study. *Br. J. Cancer* 108, 1195–208 (2013).
15. Ording, A. G. *et al.* Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin. Epidemiol.* 5, 39–46 (2013).
16. Land, L. H., Dalton, S. O., Jensen, M.-B. & Ewertz, M. Impact of comorbidity on mortality: a cohort study of 62,591 Danish women diagnosed with early breast cancer, 1990-2008. *Breast Cancer Res. Treat.* 131, 1013–20 (2012).
17. Madsen, A. H. *et al.* Does the introduction of sentinel node biopsy increase the number of node positive patients with early breast cancer? A population based study from the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 47, 239–47 (2008).
18. DBCG. *Kvalitetsindikatorrapport for Brystkræft 2013.* (DBCG, 2013).
19. OECD (2013), *Cancer Care: Assuring Quality to Improve Survival*, OECD Health Policy Studies, OECD. (OECD Publishing, 2013). doi:10.1787/9789264181052-en
20. *National kræftplan.* (Sundhedsstyrelsen, 2000).
21. *Kræftplan ii - Sundhedsstyrelsens anbefalinger til forbedringer af indsatsen på kræftområdet.* (Sundhedsstyrelsen, 2005).
22. *Styrket indsats på kræftområdet - et sundhedsfagligt oplæg.* (Sundhedsstyrelsen, 2010).
23. Goldhirsch, a *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 24, 2206–23 (2013).
24. Paaschburg, B., Pedersen, A., Tuxen, M. K., Nielsen, M. M. & Kroman, N. [Treatment of elderly patients with breast cancer]. *Ugeskr. Læger* 170, 1133–8 (2008).