

# Borstkanker

Landelijke richtlijn, Versie: 1.0

Laatst gewijzigd : 31-12-2017

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: NABON

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
<b>Screening</b> .....	<b>4</b>
Screeningsmiddelen.....	4
Periodiek borstzelfonderzoek.....	4
Klinisch borstonderzoek.....	6
Mammografie.....	7
Echografie.....	9
MRI.....	10
Screening bij siliconenprothesen.....	14
Screening binnen het landelijk bevolkingsonderzoek.....	14
Screeningsleeftijd.....	15
Bevolkingsonderzoek borstkanker (BOB).....	16
Routing BI-RADS 0 uitslag.....	20
Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek.....	20
Risicofactoren.....	20
Spoed DNA-diagnostiek.....	23
Beleid bij kans op ovarium/tubacarcinoom.....	26
Screening buiten het bevolkingsonderzoek.....	27
Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica.....	33
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>36</b>
Klinische aspecten.....	36
Mammografie en echografie.....	38
Verslaglegging.....	40
Fibroadenoom.....	44
Siliconenprothesen.....	46
MRI.....	48
Indicaties.....	51
Andere technieken.....	51
Preoperatieve stadiëring.....	51
MRI bij PA-bevestigde borstkanker.....	51
Triage-test voor SWK-biopsie.....	56
FDG-PET-CT bij PA-bevestigde borstkanker.....	58
<b>DCIS</b> .....	<b>62</b>
Chirurgie.....	62
SWK-biopsie.....	64
Radiotherapie.....	64
Endocriene therapie.....	66
Niet behandelen.....	66
Opties.....	66
<b>Invasief carcinoom</b> .....	<b>68</b>
Lokale behandeling stadium I-II.....	68
Disseminatie onderzoek.....	68
Borstsparende therapie (MST).....	69
Mastectomie.....	72
Seroompunctie.....	74
Hypofractionering.....	75
Regionale behandeling stadium I-II.....	76
SWK-biopsie of OKD.....	78
Beleid bij positieve SWK.....	79
Inflammatoire borstkanker.....	84
<b>Pathologie</b> .....	<b>85</b>
Preoperatieve cytologische diagnostiek.....	85
Preoperatieve histologische diagnostiek.....	86
Beleid bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?.....	90

# Inhoudsopgave

## Pathologie

<u>Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat borst en oksel</u> .....	93
<u>Bepalen van de pT en de tumorgraad</u> .....	95
<u>Snijvlakonderzoek bij borstsparende therapie</u> .....	96
<u>Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2</u> .....	97
<u>Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD</u> .....	99
<u>Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd. invasief carcinoom</u> .....	101
<u>Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie</u> .....	102

## Risicoprofilering..... 104

<u>Prognostische factoren</u> .....	104
<u>Classificatiesystemen</u> .....	106
<u>Genexpressie profielen</u> .....	106
<u>Prognostische waarde</u> .....	106
<u>Predictieve waarde</u> .....	107

## Adjuvante systemische therapie..... 109

<u>Chemotherapie</u> .....	112
<u>Anthracyclines</u> .....	112
<u>Taxanen</u> .....	115
<u>Bisfosfonaten</u> .....	116
<u>anti-HER2 medicatie</u> .....	119
<u>Endocriene therapie</u> .....	123
<u>Uitschakeling van de ovariële functie</u> .....	125
<u>Tamoxifen</u> .....	127
<u>Aromataseremmers</u> .....	128
<u>Bijwerkingen</u> .....	130
<u>Duur bij premenopauzale patienten</u> .....	130
<u>Duur bij postmenopauzale patienten</u> .....	132

## Neoadjuvante systemische therapie..... 137

<u>Initiële stadiëring</u> .....	137
<u>Systemische therapie</u> .....	141
<u>HER2-negatieve borstkanker</u> .....	142
<u>HER2-positieve borstkanker</u> .....	144
<u>Responseevaluatie en herstadiëring</u> .....	146
<u>Locoregionale behandeling na neoadjuvante therapie</u> .....	150
<u>Chirurgie</u> .....	152
<u>Radiotherapie</u> .....	154
<u>Systemische therapie na neoadjuvante therapie</u> .....	155

## Locoregionaal recidief..... 157

<u>Diagnostiek</u> .....	158
<u>Behandeling</u> .....	158
<u>Lokale behandeling na mastectomie</u> .....	160
<u>Lokale behandeling na MST</u> .....	160
<u>Lokale behandeling van regionale recidieven</u> .....	160
<u>Systemische behandeling locoregionaal recidief</u> .....	161

## Gemetastaseerde borstkanker..... 164

<u>Diagnostiek</u> .....	164
<u>Systemische therapie</u> .....	166
<u>Chemotherapie</u> .....	166
<u>Endocriene therapie</u> .....	169
<u>Doelgerichte therapie</u> .....	170
<u>Evaluatie therapierespons</u> .....	173
<u>Behandeling bij comorbiditeit</u> .....	173
<u>Hereditaire borstkanker</u> .....	174
<u>Chirurgie en radiotherapie</u> .....	174

# Inhoudsopgave

<b>Gemetastaseerde borstkanker</b>	
Palliatieve zorg.....	177
Palliatie.....	177
<b>Borstkanker bij mannen.....</b>	<b>178</b>
<b>Zwangerschap en fertiliteit.....</b>	<b>181</b>
Borstkanker en zwangerschap.....	181
Diagnostiek.....	182
Behandeling.....	184
Zwangerschap en borstvoeding.....	189
Fertiliteit.....	190
Onvruchtbaarheid.....	190
<b>Nazorg en nacontrole.....</b>	<b>193</b>
Detectie nieuwe carcinoommanifestaties.....	193
Locoregionaal recidief.....	195
Tweede primaire tumor.....	196
Metastasen op afstand.....	198
Signalering en behandeling van gevolgen.....	199
Signalering.....	199
Locoregionale gevolgen.....	199
Gevolgen vervroegde menopauze.....	202
Psychosociale klachten en vermoeidheid.....	206
Zorg voor de patiënt met gemetastaseerde ziekte.....	213
Aanbevelingen nacontrole.....	213
Evaluatie van medisch handelen.....	214
<b>Organisatie van zorg.....</b>	<b>215</b>
De diagnostische fase.....	215
De behandelfase.....	217
De nazorgfase.....	219
Zorgpad.....	221
<b>TNM 8 (AJCC).....</b>	<b>222</b>
.....	222
Introduction.....	222
Innovations and Changes to Traditional Anatomic TNM.....	222
The Incorporation of Biologic Factors Into AJCC Stage.....	230
Conclusion.....	235
<b>TNM 8 (UICC).....</b>	<b>236</b>
<b>Referenties.....</b>	<b>241</b>
<b>Bijlagen.....</b>	<b>262</b>
.....	263
Introduction.....	263
Innovations and Changes to Traditional Anatomic TNM.....	263
The Incorporation of Biologic Factors Into AJCC Stage.....	271
Conclusion.....	276
<b>Notities.....</b>	<b>281</b>
<b>Disclaimer.....</b>	<b>282</b>

# Algemeen

## Aanbevelingen: Deze richtlijn is deels gereviseerd

De richtlijn borstkanker wordt op dit moment in drie delen modulair gereviseerd.

- Deel 1 en 2 zijn eind 2017 geautoriseerd en in deze richtlijn opgenomen.
  - ◆ [Screening buiten het bevolkingsonderzoek](#)
  - ◆ [DCIS](#)
  - ◆ [Invasief carcinoom](#)
  - ◆ [Adjuvante systemische therapie](#) (deels)
  - ◆ [Neoadjuvante systemische therapie](#)
  - ◆ [Locoregionaal recidief](#) (systemische behandeling)
  - ◆ [Nazorg en nacontrole](#) (deels)
- Deel 3 is in commentaar en wordt aan het einde van het eerste kwartaal van 2018 verwacht.
- De delen die nog ontwikkeling zijn of nog niet gereviseerd zijn gelden nog volgens de richtlijn 2012.
- De Engelse versie van de richtlijn 2012 staat [hier](#) (pdf).

### Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 14.000 vrouwen (en 130 mannen) de diagnose invasieve borstkanker gesteld en bij ongeveer 1.900 een in situ carcinoom. De kans op het krijgen van borstkanker is gedurende het leven van een vrouw 12-13%. Hiermee is borstkanker in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Door vroegdetectie, vooral in het kader van bevolkingsonderzoek, en adjuvante behandeling in aansluiting op locoregionale behandeling is de prognose van vrouwen met borstkanker verbeterd.

### Doelstelling

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor de vrouw met (verdenking op) borstkanker of voor hen die voor screening in aanmerking komen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de screening, diagnostiek, behandeling en nazorg van borstkanker. Tevens wordt deze richtlijn gebruikt voor het maken van informatiemateriaal voor patiënten, in samenwerking met [kanker.nl](#).

### Gebruikers richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld in de colofon (zie [bijlage 1](#)).

### Samenstelling werkgroep

Voor de revisie van de richtlijn is een kerngroep bestaande uit een radioloog, chirurg, patholoog, medisch-oncoloog, radiotherapeut, verpleegkundig specialist en vertegenwoordiger uit de BVN en het NABON gestart met de voorbereidingen op de revisie. Voor de uitvoering van de revisie is begin 2015 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit gemandateerde vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met borstkanker te maken hebben, samen met twee afgevaardigden van de BorstkankerVereniging Nederland (BVN). De voordelen van een dergelijke multidisciplinaire benadering zijn duidelijk: niet alleen wordt hiermee de zorg het best weerspiegeld, ook zal het draagvlak voor de richtlijn optimaal zijn. Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, evenals een spreiding in academische achtergrond.

De werkgroep werd procedureel en secretariaal ondersteund door Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). Financiering is (deels) verkregen via IKNL en deel via de Federatie van Medisch Specialisten in het kader van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten ([SKMS](#)). Deze subsidie had niet tot stand kunnen komen zonder de uitgebreide hulp van de Nederlandse Internisten Vereniging ([NIV](#)).

### Beslisbomen

Oncoguide toont beslisbomen voor diagnostiek en behandeling op basis van patiënt- en ziektegegevens. De beslisbomen, ontwikkeld met zorgprofessionals en op basis van de richtlijn, zijn inzichtelijk, bruikbaar en toegankelijk via een app voor tablet en website (niet voor smartphone).

[Bekijk hier de beslisbomen voor borstkanker](#)

De beslisbomen voor de nieuwe 2017 modules liggen ter goedkeuring bij het NABON (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland) en worden naar verwachting medio januari gepubliceerd.

### Beschrijving van de literatuur

De antwoorden op de uitgangsvragen (daardoor de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. De geselecteerde artikelen zijn door de methodoloog beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs, waarbij onderstaande indeling is gebruikt.

#### *Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht bij diagnostische tests*

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische testen.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik gemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test, en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische testen een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
B	Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en van de onderzochte populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden).

#### *Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht bij interventiestudies*

A1	Systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden).

Op basis van de literatuur worden per paragraaf één of meerdere relevante conclusies beschreven. De belangrijkste literatuur wordt naar mate van bewijs weergegeven, waardoor conclusies op basis van level of evidence geformuleerd kunnen worden. Alle literatuur die in de conclusie is opgenomen is beschreven in de literatuuromschrijving.

#### *Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het ten grondslag liggend bewijs*

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	1 systematische review (A1) of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2.	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B.	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3		

	1 onderzoek van niveau A2 of B, of ten minste 1 onderzoek van niveau C.	Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden).	De werkgroep is van mening dat...

Op basis van de conclusie(s) worden aanbevelingen geformuleerd. Echter, naast de evidence uit de literatuur zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling, zoals veiligheid, patiëntperspectief, professioneel perspectief, kosteneffectiviteit, organisatie en maatschappij. De overige overwegingen worden telkens apart vermeld. Op deze manier wordt duidelijk hoe de werkgroep tot een bepaalde aanbeveling is gekomen. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de wetenschappelijke conclusie, waarbij de overige overwegingen in acht worden genomen. Door het richtlijnontwikkelproces op deze manier vorm te geven wordt de transparantie van de richtlijn verhoogd.

#### Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op evidence gebaseerde inzichten en aanbevelingen van algemene aard waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de professionele standaard.

Aangezien de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de gemiddelde patiënt, kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

#### Actualisering/levende richtlijn

De richtlijn borstkanker is al vaak gereviseerd. Er wordt geen standaard termijn van revisie aangehouden. Het NABON bespreekt regelmatig welke knelpunten op het gebied van screening, diagnostiek, behandeling en nazorg in het veld leven en of de richtlijn daardoor op één of meerdere punten aangepast dient te worden. Zo is de in 2000 uitgebrachte richtlijn Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom in 2007 gereviseerd. In 2002 is de eerste multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van het mammacarcinoom verschenen. De behandelrichtlijn is in 2004, 2005, 2006 en 2008 herzien. In 2008 zijn de screenings- en behandelrichtlijn samengevoegd, welke in 2012 en 2017/2018 gereviseerd is.

# Screening

## Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Screening kan worden uitgevoerd met borstzelfonderzoek, klinisch borstonderzoek, mammografie, echografie of MRI. Wil screening doelmatig zijn, dan moet ten minste aan de volgende voorwaarden zijn voldaan:

- De tumor moet voldoende vaak voorkomen in de te onderzoeken populatie.
- De kans dat met de screeningsmethode een carcinoom wordt gevonden moet voldoende groot zijn (voldoende hoge prevalentie). Het aantal foutpositieve en foutnegatieve resultaten moet zoveel mogelijk beperkt worden (hoge sensitiviteit en specificiteit).
- De kans dat vroege behandeling van een met screening gevonden tumor de prognose verbetert, moet voldoende groot zijn.

## Screeningsmiddelen

### Literatuurbespreking:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de onderdelen:

- Periodiek borstzelfonderzoek
- Klinisch borstonderzoek
- Screening met behulp van mammografie
- Screening met behulp van echografie
- Screening met behulp van MRI

## Periodiek borstzelfonderzoek

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen als methode om sterfte aan mammacarcinoom te verminderen.

Verzoeken om voorlichting en uitleg met betrekking tot borstzelfonderzoek en met betrekking tot zelf gevoelde knobbels dienen steeds te worden gehonoreerd. Bij jonge vrouwen is het wegnemen van ongerustheid van groot belang.

Steeds moet worden overwogen of een door de vrouw zelf gevoelde palpabele afwijking in aanmerking komt voor beeldvorming of verwijzing naar een mammapoli.

### Literatuurbespreking:

In 4 systematische reviews wordt screening met behulp van periodiek borstzelfonderzoek beoordeeld [Kösters, 2003; Weiss, 2003; Elmore, 2005; Nelson, 2009]. Daarnaast zijn er zowel prospectieve als retrospectieve cohortonderzoeken waarin vergeleken wordt tussen het wel/niet verrichten van periodiek borstzelfonderzoek als screeningsmiddel en waarin vergeleken wordt tussen carcinomen die wel/niet door de vrouw zelf gevonden waren.

Met periodiek borstzelfonderzoek kan de vrouw presymptomatische mammacarcinoom op het spoor



komen. Echter, het leidt niet tot mortaliteitsreductie. Uit de Cochrane review van Kösters (2003) na analyse van de resultaten van 2 grote RCT's uit St. Petersburg, Rusland en Shanghai, waarin groepen vrouwen zijn vergeleken die intensief waren geïnstrueerd periodiek borstzelfonderzoek te doen in vergelijking met een groep vrouwen die dat niet werd geadviseerd komt naar voren, dat de gemiddelde tumorgrootte gelijk is, evenals de sterfte aan mammacarcinoom. De vrouwen die aan periodiek borstzelfonderzoek doen hebben een grotere kans om een onnodige borstoperatie te ondergaan voor een goedaardige aandoening. Dit wordt bevestigd door andere vergelijkende onderzoeken. [Elmore, 2005; Weiss, 2003; Humphrey, 2002; Nelson, 2009]. Dit is een reden voor de US Preventive Services Task Force om instructies met betrekking tot periodiek borstzelfonderzoek niet langer aan te bevelen [USPSTF, 2009].

Anderzijds is het percentage carcinomen dat gedetecteerd wordt omdat ze palpabel zijn, nog steeds aanzienlijk. Barlow (2002) stelt vast in een retrospectieve studie van 41.427 diagnostische mammografieën, dat bij een door de vrouw gevoelde knobbel de sensitiviteit van het mammogram toeneemt. Het percentage carcinomen was in deze groep groter dan wanneer er geen zelf gevoelde knobbel was: 72,2% tegen 48,4%. Met andere woorden: een door de vrouw zelf gevoelde afwijking is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa. Dit wordt in meerdere studies bevestigd en geldt met name voor de palpabele afwijking, niet voor de overige symptomen, zoals tepeluitvloed, lokale pijn etc. [Kavanagh, 2000; Lumachi, 2002; Aiello, 2004]. Echter de specificiteit wordt nadelig beïnvloed, vooral in de jonge leeftijdsgroepen, vanwege een relatief kleine kans op mammacarcinoom in vergelijking met een veel grotere kans op benigne afwijkingen [Thomas, 2002].

De testresultaten van Barlow (2002) zijn overigens niet uitsluitend terug te voeren op de mammografie, omdat er op indicatie aanvullend echografie werd verricht, wat ook in Nederland dagelijkse praktijk is. Een aparte groep vormen de vrouwen die een mammasparende therapie (MST) hebben ondergaan in verband met mammacarcinoom. De optredende locoregionale recidieven worden even vaak gevonden door de vrouw zelf, als door klinisch borstsonderzoek en het mammogram [Orel, 1992; Elkhuizen, 1998].

### Conclusies:

Niveau 1	Mammacarcinomen, die door periodiek borstzelfonderzoek zijn ontdekt, hebben geen betere prognose dan op andere wijze ontdekte mammacarcinomen. A1 [Kösters, 2003; Elmore, 2005; Weiss, 2003; Nelson 2009]
<u>Niveau 1</u>	Een door de vrouw zelf gevoelde knobbel is positief gerelateerd aan een daadwerkelijk aanwezige massa. A2 [Barlow, 2002; Lumachi, 2002; Aiello, 2004]
Niveau 1	Bij een door de vrouw zelf gevoelde knobbel neemt de sensitiviteit van het mammogram toe, maar de specificiteit neemt af, vooral bij de zeer jonge vrouwen. A2 [Barlow, 2002; Kavanagh, 2000; Thomas 2002]

### Overwegingen:

De vaststelling, dat periodiek borstzelfonderzoek geen waarde heeft als screeningsmiddel heeft verwarring gezaaid. In het algemeen wordt kennis van het eigen lichaam gepropageerd en als positief beoordeeld (breast awareness). In het verlengde hiervan liggen de vragen van de vrouw over het hoe en waarom van borstzelfonderzoek, gesteld aan de huisarts, de leden van het mammateam, de patiëntenorganisaties, etc.

Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen, maar dat wil niet zeggen, dat door de vrouw op enig moment zelf gevoelde palpabele afwijkingen en andere klachten niet serieus genomen moeten worden. De mogelijke aanwezigheid van een palpabele afwijking veroorzaakt ongerustheid, waarbij grondig onderzoek dient te worden uitgevoerd, ongeacht de leeftijd of het risicoprofiel van de vrouw. Als de bevinding niet eenduidig benigne is, dient aanvullend beeldvormend onderzoek te worden verricht en laagdrempelige verwijzing naar een mammapoli.

Bij vrouwen in de screeningsleeftijd moet worden uitgelegd dat een knobbel een reden is voor verder onderzoek en dat screening hier niet geschikt voor is. Hier moet voorkomen worden dat de symptomatische vrouw zich ten onrechte door de screening voelt gerustgesteld.

## Klinisch borstonderzoek

### **Aanbevelingen:**

**Deze module is in revisie.**

Klinisch borstonderzoek is onderdeel van het consult.

Klinisch borstonderzoek is geïndiceerd bij klachten en zelf gevoelde palpabele afwijkingen.

Klinisch borstonderzoek als screeningsmethode naast beeldvormende techniek heeft in de algemene populatie bij vrouwen zonder mammacarcinoom in de voorgeschiedenis een zeer beperkte meerwaarde ten aanzien van het vinden van een primair mammacarcinoom en wordt daarom niet aanbevolen.

Klinisch borstonderzoek bij vrouwen die gescreend worden buiten het BOB heeft een beperkte meerwaarde.

### **Literatuurbespreking:**

In dezelfde 4 systematische reviews waarin periodiek borstzelfonderzoek wordt beoordeeld, wordt ook screening met behulp van klinisch borstonderzoek beoordeeld [Kösters, 2003; Weiss, 2003; Elmore, 2005; Nelson, 2009]. Barton verrichtte een meta-analyse over het klinisch borstonderzoek in 1999. Daarnaast zijn er cohortonderzoeken waarin vergeleken wordt tussen klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel en beeldvormende technieken, met name mammografie. De CNBSS-2 studie [Miller, 2000] is een RCT met klinisch borstonderzoek in één van de studiearmen. Vooral in de grote studies wordt het klinisch borstonderzoek uitgevoerd door getrainde gezondheidswerkers. Het verschil tussen borstzelfonderzoek en klinisch borstonderzoek betreft onder andere de kwaliteitseisen die aan het klinisch borstonderzoek kunnen worden gesteld. Studies hierover geven aan, dat een goed klinisch borstonderzoek aangeleerd moet worden en tijd vergt, ten minste enkele minuten. Als aan deze voorwaarden is voldaan, wordt er geen kwaliteitsverschil gemeld tussen het resultaat van artsen en andere gezondheidswerkers [Coleman, 2001]. Kösters (2003) is ten aanzien van het klinisch borstonderzoek minder duidelijk dan bij het borstzelfonderzoek.

In de studies zijn de sensitiviteit en de positief voorspellende waarde gering. Feigin (2006) beschrijft een retrospectieve studie naar de bijdrage en de kosten van klinisch borstonderzoek naast mammografie bij 60.027 asymptomatische vrouwen door nurse practitioners. Zonder het uitvoeren van klinisch borstonderzoek zou 3% van de carcinomen gemist zijn. De kosten bedroegen ruim \$122.000 per gevonden carcinoom.

De resultaten zijn sterk afhankelijk van de samenstelling van de populatie. In de prospectieve studie van Oestreicher (2005) bij 61.688 asymptomatische vrouwen van 40 jaar en ouder was de gemiddelde sensitiviteit 4%, deze was het hoogst bij vrouwen met dense mammae tussen 50-59 jaar (6,8%) en het laagste bij vrouwen met adipeuze mammae tussen 50 en 59 jaar (1,8%).

Chiarelli (2009) vergeleek in een observationele studie screeningsunits waar uitsluitend mammografie werd verricht met screeningsunits waar mammografie en klinisch borstonderzoek werd verricht. Op 10.000 vrouwen werden in deze laatste groep 4 extra carcinomen gevonden tegen 219 foutpositieve bevindingen. Als gescreend wordt bij vrouwen met een hoog- en zeer hoogrisico met klinisch borstonderzoek in combinatie met mammografie en MRI, worden eveneens maar zeer weinig extra carcinomen gevonden [Warner, 2004]. Deze studies bevatten relatief kleine populaties. In de MRISC screening studie [Rijnsburger, 2010] is de sensitiviteit 20,6%. Van 98 mammacarcinomen werden er 3 uitsluitend door middel van klinisch borstonderzoek gedetecteerd. De positief voorspellende waarde is met 10,3% iets gunstiger dan die van de mammografie (8,5%) en MRI (7,7%).

**Conclusies:**

Niveau 1	Klinisch borstonderzoek naast mammografie bij screening op mammacarcinoom heeft een lage sensitiviteit en een hoog percentage foutpositieve bevindingen en is daardoor niet kosteneffectief. A1 [Nelson, 2009] A2 [Oestreicher, 2005; Chiarelli, 2009] B [Feigin, 2006; Elmore, 1998; Bobo, 2000; Elmore, 2005; Pisani, 2006]
Niveau 3	Bij vrouwen met verhoogd risico op mammacarcinoom is het aantal foutpositieve palpatiebevindingen iets gunstiger dan die van mammografie en MRI. A2 [Rijnsberger, 2010]

**Overwegingen:**

Klinisch borstonderzoek is een vast onderdeel van elk consult van een vrouw met mammapathologie, waarbij presymptomatische carcinomen kunnen worden gedetecteerd. In delen van de wereld, waar screeningsmammografie niet beschikbaar is, kan deze methode als screeningsmiddel worden ingezet. Dit neemt niet weg, dat het periodiek klinisch borstonderzoek naast beeldvorming in de algemene populatie als geselecteerde screeningmethode in het kader van onze gezondheidszorg niet kosteneffectief is.

**Mammografie****Aanbevelingen:****Deze module is in revisie.**

Screening met mammografie is geïndiceerd bij vrouwen uit de algemene populatie tussen 50 en 75 jaar, met een screeningsinterval van 2 jaar.

In verband met verhoogde kans op intervalcarcinoom bij vrouwen tussen 30 en 50 jaar wordt hierbij een screeningsinterval van 1 jaar geadviseerd.

In verband met verhoogde kans op tumorinductie bij jonge vrouwen, m.n. genmutatiedraagsters, wordt hierbij een startleeftijd van 30 jaar geadviseerd.

Screening op mammacarcinoom bij vrouwen boven de 75 jaar wordt niet geadviseerd.

**Literatuurbespreking:**

Screening met behulp van mammografie is de enige screeningmethode waarbij een reductie van de mortaliteit is vastgesteld bij voldoende kosteneffectiviteit, met name bij vrouwen van 50-75 jaar [de Koning, 2003; Otto, 2003; Groenewoud, 2007].

In een review, waarin de resultaten van langlopende screeningsprogramma's in 10 landen worden geëvalueerd wordt een mortaliteitsreductie gevonden van 16-36% bij vrouwen die uitgenodigd zijn en een mortaliteitsreductie van 24-48% bij vrouwen, die ten minste éénmaal aan de screening hebben deelgenomen. Er is gecorrigeerd voor selectiebias en de trend in mortaliteitsreductie is consistent. Er zijn nog geen screeningsprogramma's met een follow-up duur van 25 jaar of meer, pas dan kan over de impact van screening een definitieve uitspraak worden gedaan.

Niet alle mortaliteitsreductie is toe te schrijven aan de screening, een derde deel van de reductie zou kunnen worden toegeschreven aan adjuvante systemische [Schopper, 2009]. Ook uit een evaluatie van

case-control studies blijkt een consistente mortaliteitsdaling als gevolg van deelname aan screening met mammografie, het verschil tussen gescreende en niet-gescreende vrouwen varieerde tussen 38 – 70%. De grote variatie lijkt te worden veroorzaakt door verschillen in de organisatiestructuur en in de participatiegraad [Paap, 2010].

Zowel de US Preventive Task Force als het Nederlandse bevolkingsonderzoek op Borstkanker (BOB) adviseren een keer per 2 jaar screeningsmammografie bij vrouwen tussen 50 en 74 jaar [USPST, 2009] ofwel bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar [RIVM, 2008]. Screening bij vrouwen die jonger zijn dan 50 jaar wordt alleen geadviseerd op basis van individueel verhoogd risico en dient jaarlijks plaats te vinden. Door hogere groeisnelheid van een deel van de carcinomen in deze groep zal anders het aantal intervalcarcinomen onevenredig hoog zijn [Tabar, 1995]. Met toenemen van de leeftijd nemen de nadelen van de screening weer toe, door verschillende factoren. Er zijn aanwijzingen, dat de sojourn time (de tijd dat de tumor asymptomatisch is, maar wel met een test detecteerbaar) toeneemt met de jaren [Fracheboud, 2006], daarnaast speelt bijkomende co-morbiditeit een rol. Hierdoor gaan de negatieve effecten van de screening bij oudere vrouwen steeds zwaarder wegen [Mandelblatt, 2009]. Ook het aantal gewonnen levensjaren neemt relatief af [Kerlikowske, 1999]. Dit wordt gezien als ondersteuning van het besluit binnen het kader van het BOB om de screening te beëindigen na het 75e levensjaar.

#### Dosimetrie

In de Nederlandse screeningspraktijk wordt gebruik gemaakt van digitale mammografie. De gemiddelde weefseldosis per mammografie is sterk afhankelijk van de dikte van de borst en bedraagt ongeveer 1,66 mGy bij een standaardopname van 6 cm (mGy = **milliGray** = gangbare maat voor stralingsdosis). De dosis per onderzoek is gemiddeld ongeveer 3 maal 1,66 mGy. Dit getal kent per individu een grote spreiding, de dosis kan oplopen tot 2,12 mGy per onderzoek bij vrouwen die een grote borstdikte én veel klierweefsel hebben. De glandulaire doses worden continue gecontroleerd door het LRCB [LRCB, 2008]. Ze liggen onder de door de EUREF (2006) vastgestelde acceptabele dosislimieten.

Ter vergelijking: per jaar absorbeert iedere inwoner van Nederland ongeveer 2,5 mGy aan natuurlijke achtergrondstraling, afkomstig uit de kosmos en de aarde [RIVM, 2003].

#### Risicoinschatting en risicogetallen

De kans op een door straling geïnduceerd carcinoom is zeer klein en kan niet worden berekend, maar uitsluitend worden geschat op basis van epidemiologische risicomodellen van retrospectieve studies. Zo'n carcinoom is niet te onderscheiden van de 'gewone' carcinomen, waardoor het zeer moeilijk is, het risico goed in te schatten. Daarbij komt, dat de latentietijd erg lang kan zijn, tot ongeveer 20 jaar. In een analyse van Preston waarin data van acht cohorten zijn samengevoegd, is gevonden dat er een lineaire relatie is tussen het extra risico op mammacarcinoom en de stralingsdosis [Preston, 2002].

Het lifetime risico om een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom te krijgen is afhankelijk van de startleeftijd. Het is zeer laag bij vrouwen tussen de 50 en 65 jaar: 1 per miljoen per mGy dosis. Het lifetime risico voor een vrouw tussen de 25 en 30 jaar is bijna twee keer zo groot (1,8) [NHSBSP, 2003; Berrington de Gonzalez, 2005].

In een Brits screeningsonderzoek wordt de verhouding tussen het aantal gedetecteerde en het aantal geïnduceerde carcinomen geschat op 170:1. Deze verhouding verslechtert bij toename van klierweefsel [NHSBSP, 2003]. In een Nederlandse modelstudie, waarbij wordt uitgegaan van een dosis van 1,3 mGy per opname bedraagt de verhouding tussen het aantal gedetecteerde en het aantal geïnduceerde letale carcinomen 684:1 [de Gelder, 2011].

BEIR VII (2006) geeft een model voor tumorinductie ten gevolge van ioniserende straling. In dit model neemt het extra risico op tumoren als gevolg van ioniserende straling kwadratisch toe met het afnemen van de leeftijd. Dus, hoe jonger blootgesteld aan ioniserende straling en hoe hoger de dosis, hoe groter de kans op tumorinductie.

BRCA1 en BRCA2 genen zijn betrokken bij DNA-reparatieprocessen. Mutatiedraagsters zullen dus in theorie minder goed in staat zijn eventuele schade na blootstelling aan ioniserende straling te repareren. Op grond hiervan moet worden verondersteld, dat de kans op een stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom bij deze populatie groter is dan bij niet-genmutatiedraagsters. Om een indruk te krijgen van deze risico's werd een systematische search gedaan naar literatuur over de periode 1989-2009 gericht op het vinden van studies over de blootstelling aan lage dosis straling en risico op mammacarcinoom in vrouwen met een verhoogde kans op mammacarcinoom vanwege een familiale belasting of genmutatie [Jansen-van der Weide, 2010]. Op deze manier werden 7 studies gevonden [Andrieu, 2006; Bernstein, 2006; Goldfrank, 2006; John, 2007; Ma, 2008; Millikan, 2005; Narod, 2006]. Omdat er in geen van de studies preciese

informatie beschikbaar was over de stralingsdosis waaraan de patiënt was blootgesteld werd de cumulatieve dosis geschat.

De odds ratios uit de verschillende studies werden gepooled. Er werd een toename van het risico op mammacarcinoom als gevolg van lage dosis straling in de groep van vrouwen met verhoogde kans op mammacarcinoom gezien van 1,3 (95%CI 0,9-1,8). Blootstelling voor het 20ste levensjaar gaf een hoger risico op stralingsgeïnduceerde mammacarcinoom (OR 2,0; 95%CI 1,3-3,1), evenals een gemiddelde van meer dan 5 screens (OR 1,8 95%CI 1,1-3,0). Blootstelling tussen het 20ste en 40ste levensjaar gaf ook een verhoogd risico (OR 1,3; 95%CI 0,96-1,7), zij het niet significant.

### Conclusies:

Niveau 1	Screening van de algemene populatie vanaf 50 jaar met behulp van mammografie resulteert in mortaliteitsreductie. Er is een verschil in mortaliteit tussen vrouwen die wel aan screening deelnemen en vrouwen die niet aan screening deelnemen. Eenderde deel van de vastgestelde mortaliteitsreductie zou kunnen worden toegeschreven aan adjuvante systemische therapie. A1 [Schopper, 2009; Paap, 2010]
Niveau 1	Het lifetime risico om een lethaal stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom te krijgen wordt voor een vrouw tussen de 50 en 75 jaar, die deelneemt aan het BOB geschat op 1,6 per 100.000 vrouwen. Het lifetime risico voor een vrouw tussen de 25 en 30 jaar is bijna twee keer zo groot. A1 [NHSBSP, 2003; de Gelder, 2010]
Niveau 3	Blootstelling aan lage dosis ioniserende straling geeft een 1,3 keer verhoogde kans op tumorinductie bij vrouwen met een BRCA1 of 2 genmutatie in vergelijking met niet-blootgestelde vrouwen met een BRCA1 of 2 genmutatie. B [Jansen-van der Weide, 2010]

### Overwegingen:

Door straling geïnduceerde carcinomen zijn niet te onderscheiden van mammacarcinomen, die door andere oorzaken zijn ontstaan. De kans op het optreden ervan is zeer gering, daarnaast treden ze pas op na een latentieperiode van ten minste 10 - 20 jaar. Omdat het hier gaat om jaarlijks terugkerende röntgenonderzoeken bij gezonde vrouwen is extra voorzichtigheid niettemin geboden. Het LRCB verzorgt daarom een continue monitoring en kwaliteitscontrole.

## Echografie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

Screening met echografie wordt niet aanbevolen in de algemene populatie.

Screening met echografie bij vrouwen met een verhoogd risico wordt alleen aanbevolen als andere vormen van screening niet in aanmerking komen.

### Literatuurbespreking:

In 2008 zijn de resultaten gepubliceerd van de 14-center studie [ACRIN 6666 trial; Berg, 2008], waarin de carcinoomdetectie door middel van screeningsmammografie wordt vergeleken met die van screeningsmammografie en screeningsechografie. De studiepopulatie bestond uit 2.809 vrouwen, die ten minste heterogeen dens klierweefsel hadden in een kwadrant. Vrijwel alle vrouwen hadden een verhoogd risico op mammacarcinoom met een RR van 2,5 of meer. Met behulp van mammografie bedroeg de carcinoomdetectie 7,6 per 1.000, deze steeg door de bijdrage van echografie met 4,2 naar 11,8 per 1.000 (95%CI 1,1-17,2). De gemiddelde grootte van de echografisch gedetecteerde carcinomen bedroeg 10 mm, 92% was invasief, 89% was lymfkliernegatief. De positief voorspellende waarde (PVW) van de mammografie bedroeg 22,6%, na toevoeging van de echografie daalde deze tot 11,2%. De gemiddelde duur van het echografisch onderzoek bedroeg 19 minuten, exclusief vergelijking met eerdere studies, contact en discussies met de patiënten en verslagtijd. Een vervolgstudie naar de kosteneffectiviteit is gaande. In een single-center studie werden 6 carcinomen gevonden bij 1.862 vrouwen, die screeningsechografie ondergingen, uitgevoerd door laboranten [Kaplan, 2001].

De resultaten zijn te vergelijken met 6 eerder gepubliceerde single-center studies. In deze studies werden in totaal 42.838 echografische screeningsonderzoeken uitgevoerd, waarbij in totaal 150 carcinomen werden gevonden bij 126 vrouwen. 94% was invasief, 70% was kleiner dan 1 cm [Kolb, 2002; Buchberger, 2000; Crystal, 2003; Gordon, 1995; Kaplan, 2001; Leconte, 2003]. Ook in deze studies was sprake van vrouwen met een verhoogd risico en dens klierweefsel. In 5 studies ondergingen vrouwen met een verhoogd risico zowel mammografie, echografie als MRI. De gecombineerde sensitiviteit van mammografie en echografie bedroeg 52%, de gecombineerde sensitiviteit van mammografie en MRI 92,7%. Het percentage foutpositieven was hoger dan bij MRI [Kuhl, 2005; Lehman, 2007; Sardanelli, 2007; Warner, 2004; Berg, 2009].

### Conclusies:

Niveau 1	De additionele opbrengst van screening met behulp van echografie naast screening met mammografie bedraagt gemiddeld 4,2 carcinomen per 1.000 vrouwen met een verhoogd risico op mammacarcinoom en dens klierweefsel, maar leidt ook tot een substantiële toename foutpositieven.  A2 [Berg, 2008; Berg, 2009]
Niveau 3	Als screening met mammografie gecombineerd wordt met screening met behulp van MRI heeft screening met echografie geen toegevoegde waarde.  A2 [Berg, 2009]
Niveau 3	Screening met echografie bij vrouwen met een lifetime risk van < 15% en waarbij geen sprake is van dens klierweefsel heeft geen toegevoegde waarde.  A2 [Berg, 2009]

## MRI

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

Screening met behulp van MRI dient gereserveerd te blijven voor vrouwen met zeer sterk verhoogd risico, met name de BRCA1/2 genmutatiedraagsters.

**Literatuurbespreking:***Diagnostische accuratesse*

## Sensitiviteit / specificiteit

De systematische review van Lord (2007) is kwalitatief het beste uitgevoerd en levert daarom de meest betrouwbare schatting van de diagnostische accuratesse van MRI voor deze indicatie. Hieruit blijkt dat, op basis van 5 studies, de sensitiviteit stijgt als MRI wordt toegevoegd aan mammografie, namelijk 58% (95%CI 47-70) incrementele sensitiviteit. In absolute termen is de sensitiviteit van MRI in combinatie met mammografie 94% (95%CI 86-98).

De specificiteit was te heterogeen om te kunnen poolen in een meta-analyse; voor MRI in combinatie met conventionele testen varieerde deze tussen 77-96%. De auteurs schatten dat er per 1.000 screens 10-24 extra carcinomen worden opgespoord door MRI toe te voegen.

Twee studies gepubliceerd na deze systematische review bevestigen deze resultaten voor sensitiviteit en specificiteit [Bigenwald, 2008; Kuhl 2010]. Echter Hoogerbrugge (2008) rapporteert een veel lagere sensitiviteit van 71% voor MRI in combinatie met mammografie en 60% voor enkel MRI. De reden voor deze lagere sensitiviteit is onduidelijk. Weinstein (2009) vond een sensitiviteit voor MRI van 71% en een specificiteit van 79%.

## Afkapwaarden

In de systematische review van Warner (2008) is de sensitiviteit van MRI bij BIRADS 3 niet significant verschillend van die bij BIRADS 4; de specificiteit is wel significant lager bij BIRADS 3 dan bij BIRADS 4 (86% vs. 96%). Bigenwald (2008) rapporteert ook de sensitiviteit volgens BIRADS score, met een schijnbare trend van dalende sensitiviteit bij stijgende BIRADS score maar met grote onnauwkeurigheid omwille van de kleine steekproefgrootte. Deze studie rapporteert geen cijfers voor specificiteit.

## Subgroepen

Bigenwald (2008) rapporteert de sensitiviteit van MRI vs. mammografie per densiteit van het mammaweefsel. Helaas is deze studie klein en dus zijn de schattingen imprecies. Hun resultaten tonen een mogelijke trend van dalende sensitiviteit met stijgende densiteit van het mammaweefsel, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn heel wijd waardoor de trend niet significant is.

Sommige studies includeerden enkel vrouwen met een BRCA1/2 mutatie [Hoogerbrugge, 2008], andere includeerden vrouwen met een verhoogd risico, op basis van een mutatie of familiale belasting [Bigenwald, 2008; Kriege, 2006; Kriege, 2007], of mammacarcinoom in de eigen voorgeschiedenis [Kuhl, 2010; Weinstein, 2009]. Er is geen duidelijk verschil in sensitiviteit en specificiteit tussen deze verschillende groepen, de heterogeniteit binnen elke groep is minstens even belangrijk als de heterogeniteit tussen de groepen: Hoogerbrugge en Weinstein rapporteren voor MRI een sensitiviteit van 60% en 71% respectievelijk, terwijl de andere studies een sensitiviteit rapporteren tussen 57-100%.

*Ronde-effect*

Alle studies includeerden vrouwen met verhoogd risico, welke in vele gevallen al een mammografie ondergingen voor de start van de studie, maar nog nooit een MRI. Hierdoor wordt de vergelijking tussen MRI en mammografie verstoord, omdat het voor MRI de eerste ronde is waarbij prevalentie tumoren worden gevonden terwijl het voor mammografie niet meer de eerste ronde is.

Twee studies evalueerden een mogelijk ronde-effect [Hoogerbrugge, 2008; Kriege, 2006]. De eerste studie vond een daling van het aantal positieve MRI scans, namelijk 18% na de eerste ronde en 9% in de daaropvolgende ronden. Kriege (2006) vond een significante trend ( $p < 0,001$ ) voor het aantal positieve MRI scans over de verschillende ronden: 12,9% in de eerste ronde, 11,3% in de tweede ronde, 12,7% in de derde ronde, 9,3% in de vierde ronde en 6,9% in de vijfde en daaropvolgende ronden. Deze studie evalueerde ook het effect van het ondergaan van een mammografie voor inclusie in de studie, en vond dat bij vrouwen met vroegere mammografie 14,9% positieve MRI scans en bij vrouwen zonder vroegere mammografie 8,3% positieve MRI scans ( $p < 0,001$ ). Opvallend werd in vrouwen zonder voorafgaande mammografie voor MRI een sensitiviteit van 57% gevonden voor invasieve mammacarcinoom. Ook voor mammografie zelf werd een significant verschil gevonden: er waren meer abnormale mammografieën (7,6%) bij vrouwen die voor het eerst een mammografie kregen dan bij vrouwen die al eerder een mammografie hadden (5,6%,  $p = 0,09$ ).

*Voorspellende waarden*

De voorspellende waarden zijn rechtstreeks afhankelijk van de prevalentie van de uitkomst in de

studiepopulatie. De prevalentie varieerde van 2,6 tot 9,5%. Deze prevalentie is natuurlijk afhankelijk van de follow-up tijd aangezien de meeste studies follow-up gebruikten voor het verifiëren van de negatieve testen. De studie met de laagste prevalentie [Kriege, 2007] had een follow-up van 2,9 jaar, de studie met de hoogste prevalentie [Bigenwald, 2008] rapporteerde geen follow-up duur, enkel studieduur namelijk 9 jaar.

Twee systematische reviews [Granader; 2008; Warner, 2008] rapporteren ook zeer uiteenlopende positief voorspellende waarden voor MRI tussen 3-79%, voor mammografie tussen 6-100%. De combinatie MRI in combinatie met mammografie heeft een PVW tussen 3-79%.

Hoogerbrugge rapporteert voor MRI een positief voorspellende waarde van 17%, in een andere studie [Kuhl, 2010] werd een PVW van 48% voor MRI gevonden, ten opzichte van 39% voor mammografie en 40% voor de combinatie van MRI in combinatie met mammografie.

Kriege (2006) rapporteert voor MRI een PVW van 3,7-10,8%, afhankelijk van de ronde maar zonder een significante trend. Voor invasieve carcinomen vond dezelfde studie voor mammografie wel een significant hogere PVW indien het de eerste mammografie betrof (22%) dan bij vrouwen met eerdere mammografie (3,8%,  $p=0,003$ ). Voor MRI werd geen significant verschil gevonden: PVW 16% bij eerdere mammografie ten opzichte van 6,6% zonder eerdere mammografie ( $p=0,18$ ).

De negatief voorspellende waarden worden in de twee systematische reviews [Granader, 2008; Warner, 2008] niet gerapporteerd, omwille van de moeilijkheid om negatieve testen te verifiëren.

Slechts een studie rapporteert de negatief voorspellende waarde [Kuhl, 2010]: MRI 99,9%, mammografie 98,9%, MRI + mammografie 100%.

#### *Effect op kwaliteit van leven*

We vonden een studie die het effect van screening op de kwaliteit van leven evalueerde in deze hoogrisico groep [Rijnsburger, 2004]. De auteurs rapporteren geen effect van de screeningsmodaliteit op de levenskwaliteit, zij vonden wel een significant effect van bijkomende diagnostische evaluatie die veranderde over de tijd.

Ook is er een schijnbaar grotere proportie vrouwen die pijn en ongerief rapporteren bij mammografie dan bij MRI, en schijnbaar een grotere proportie ongerustheid/angst bij MRI dan bij mammografie (geen statistische toetsing).

#### *Effect op morbiditeit inclusief behandelingen voor mammacarcinoom*

Een studie vond geen significant verschil tussen MRI gedetecteerde carcinomen en anders gedetecteerde carcinomen wat betreft de grootte, gradering, oestrogeen/progestageen receptor en tumortype [Kriege, 2007]. De tumoren die gevonden werden met MRI waren significant minder lymfklierpositief (6% vs. 44%,  $p=0,02$ ). Ten opzichte van mammografie is MRI significant meer sensitief voor T1 tumoren, N0, niet-ductale tumoren en oestrogeenreceptor positieve tumoren. Een andere studie vond wel een significant verschil in grootte van de invasieve tumor bij screening met MRI in vergelijking met screening zonder MRI: 6 mm vs. 22 mm,  $p<0,0001$  [Chereau, 2010].

In een systematische review werd gevonden dat het risico op terugroepen voor een foutpositief resultaat toeneemt met een factor 3 (RR 3,43-4,86), wat gelijk is aan 71-74 bijkomende oproepen voor foutpositieve resultaten per 1.000 screens. Hiermee gaan 7-46 bijkomende benigne percutane biopsieën gepaard (RR 1,22-9,50), en 2 bijkomende benigne chirurgische biopsieën (RR 2,0; 95%CI 0,5-8,0) [Lord, 2007]. Een toename van het aantal biopsieën werd ook gevonden in een latere studie, echter zonder statistische toetsing [Weinstein, 2009].

Wat betreft behandelingen waren er minder okselklierdissecties (43% vs. 68%,  $p=0,03$ ), minder adjuvante chemotherapie (43% vs. 86%,  $p<0,0001$ ) en minder radiotherapie (62% vs. 81%,  $p=0,05$ ) [Chereau, 2010] bij screening met MRI ten opzichte van screening zonder MRI.

Een foutpositief resultaat van MRI + mammografie heeft geen effect op de eerdere keuze van de vrouw voor profylactische mastectomie of surveillance [Hoogerbrugge, 2008].

#### *Effect op mortaliteit*

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van het toevoegen van MRI aan het screeningsprogramma onderzoeken. Het is dan ook onbekend of de hogere sensitiviteit van MRI voor het diagnosticeren van mammacarcinoom zich ook vertaalt in een verminderde sterfte, hetzij mammacarcinoom-gerelateerde sterfte of algemene sterfte.



Gezien MRI al werd opgenomen in verschillende screeningsprogramma's wordt het alsnog uitvoeren van een RCT sterk bemoeilijkt en zal deze er mogelijk nooit komen. Hierdoor zullen we het risico op overdiagnose en overbehandeling in deze groep met verhoogd risico mogelijk nooit kunnen kwantificeren.

Chereau (2010) vond geen significant verschil in driejaars ziektevrije overleving, metastasevrije overleving en totale overleving bij screening met MRI in vergelijking met screening zonder MRI. Er moet wel opgemerkt worden dat bij screening, overleving (in tegenstelling tot sterfte) een slechte uitkomstmaat is omdat deze verstoord wordt door lead-time bias. MRI kan het moment van diagnose vervroegen, maar aan de uiteindelijke sterfte niets veranderen.

#### *MRISC-follow-up studie*

Na het verschijnen van de uitgangsvraag zijn de lange termijn resultaten gepubliceerd van de MRISC-studie [Rijnsburger, 2010]. In deze studie heeft de MRI een sensitiviteit van 71%, een specificiteit van 90% en een PPV van 7,7%. Mammografie heeft een sensitiviteit van 41%, een specificiteit van 95% en een PPV van 8,5%. Het percentage tumoren  $\leq 1$  cm bedraagt 40,5%, het percentage lymfkliernegatieve tumoren bedraagt 70%. De overall vijfjaars overleving van 93% is hoger in vergelijking met de 74% overleving van historische cohorten die niet met MRI gescreend werden.

De detectie bij de genmutatiedraagsters bedroeg 62/1.000 screens, bij sterk verhoogd risico 24/1.000 screens en bij matig verhoogd risico 31/1.000 screens.

De studie laat zien, dat mammacarcinomen bij de BRCA1 genmutatiedraagsters een aparte groep vormen. Het betreft bijna altijd invasieve (93,5%), hooggradige (graad 3, 78%) carcinomen, optredend op jonge leeftijd (58% jonger dan 40 jaar). De sensitiviteit van mammografie is met 25% zeer laag, de sensitiviteit van MRI met 67% hoger. Het percentage intervalcarcinomen bedroeg 32%. Dit wijst op een hogere groeisnelheid, eerder beschreven door Tilanus-Linthorst (2007).

#### **Conclusies:**

Niveau 1	Het toevoegen van MRI aan mammografie voor de screening van hoogrisico vrouwen leidt tot een hogere sensitiviteit voor mammacarcinoom. A2 [Lord, 2007; Bigenwald, 2008; Kuhl, 2010; Hoogerbrugge, 2008; Weinstein, 2009]
Niveau 1	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel varieert volgens de gehanteerde afkapwaarde. A2 [Warner, 2008; Bigenwald, 2008]
Niveau 3	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel toont een dalende tendens bij toenemende densiteit van het mammaweefsel. A2 [Bigenwald, 2008]
Niveau 1	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel toont geen duidelijk verschil tussen de verschillende groepen, de heterogeniteit binnen elke groep is net zo belangrijk als de heterogeniteit tussen de groepen. A2 [Bigenwald, 2008; Kriege, 2007; Hoogerbrugge, 2008; Weinstein, 2009]
Niveau 1	Het is aannemelijk dat de vergelijking tussen mammografie en MRI in een eerste ronde verstoord wordt doordat voorafgaand aan de studie al mammografieën zijn verricht. De sensitiviteit van MRI is lager in vrouwen zonder voorafgaande mammografie; het aantal positieve MRI scans daalt bij volgende rondes. A2 [Kriege, 2007; Hoogerbrugge, 2008]
Niveau 1	Het is aannemelijk dat screening met MRI leidt tot een hoger terugroep risico, meer biopsieën, minder lymfadenectomieën, minder adjuvante chemotherapie en minder radiotherapie.

	A2 [Chereau, 2010; Lord, 2007]
--	--------------------------------

*MRISC-follow-up studie*

Niveau 3	Het is aannemelijk dat screening met MRI en mammografie bij vrouwen met een verhoogd risico op grond van familiale belasting de vijfjaars overleving verbetert. A2 [Rijnsburger, 2010]
----------	---

Niveau 1	De karakteristieken van tumoren bij BRCA1 genmutatiedraagsters verschillen van de tumoren bij BRCA2 genmutatiedraagsters en overige hoogrisicogroepen, ze hebben ongunstiger prognostische kenmerken en hogere groeisnelheid. A2 [Rijnsburger, 2010; Tilanus-Linthorst, 2007]
----------	--

**Overwegingen:**

Screening met MRI vereist radiologische expertise, met name in verband met de lage specificiteit. Deze expertise is het best gewaarborgd in ziekenhuizen waar een klinisch genetisch spreekuur wordt gehouden omdat daar de surveillance van de genmutatiedraagsters is geconcentreerd.

Het wordt geleidelijk duidelijk, dat de carcinomen, die optreden bij BRCA1 prognostisch ongunstiger kenmerken tonen in vergelijking met de overige vrouwen met een verhoogd risico op grond van familiale belasting. Er wordt gediscussieerd over aanpassing van het screeningsschema, waarbij gedacht wordt aan alternerende screening: om en om mammografie, resp. MRI om de 6 maanden. Ook wordt gedacht aan het opvoeren van de frequentie van MRI: tweejaarlijks tot aan het 40<sup>ste</sup> levensjaar. Er bestaat echter geen inzicht over de consequenties voor de vrouw (lange termijneffecten van additionele MRI-onderzoeken met Gadolineum) en voor de radiologische beoordeling (interpretatieproblemen).

De detectie van carcinomen bij de groepen met sterk verhoogd risico en matig sterk verhoogd risico blijft achter bij die van de genmutatiedraagsters. Om meer inzicht te verkrijgen in de relatie tussen densiteit van het mammaproefsel, de kans op carcinoom en de diagnostische accuratesse van de MRI bij deze vrouwen, is vanuit Erasmus MC een RCT in november 2010 van start gegaan. Dit is de FaMRISC-studie en zal uitgevoerd worden in 9 centra. Het is de intentie 2.000 vrouwen met LTR > 20% te includeren met het doel 50 carcinomen te detecteren in 4 jaar. In één arm vindt jaarlijks klinisch borstonderzoek plaats en mammografie. In de andere arm vindt jaarlijks klinisch borstonderzoek plaats en MRI. Tweejaarlijks wordt additioneel een mammografie vervaardigd, in verband met de lagere sensitiviteit van MRI voor DCIS.

**Screening bij siliconenprothesen****Aanbevelingen:**

Deze module is in ontwikkeling.

**Screening binnen het landelijk bevolkingsonderzoek****Literatuurbespreking:**

Deze module is in revisie.

De landelijke screening met behulp van mammografie (Bevolkingsonderzoek op Borstkanker, BOB) is in Nederland algemeen geaccepteerd. Het opkomstpercentage bedroeg gedurende 2004-2007 81,7% [LETB XII, 2009]. Vanuit het Landelijk Evaluatie Team voor Bevolkingsonderzoek naar Borstkanker (LETB) en het Landelijk Referentie Centrum voor Bevolkingsonderzoek op Borstkanker (LRCB) is het aantal foutnegatieve en foutpositieve verwijzingen aan een continue kwaliteitscontrole onderhevig. Inmiddels wordt de gehele populatie gescreend met behulp van digitale mammografie-apparatuur. Dit heeft geleid tot

hogere verwijfspercentages. In de periode 2002-2004 werden in de eerste ronde 23,2/1.000 screens verwezen. Dit nam toe tussen 2005-2007, zowel voor de conventioneel uitgevoerde onderzoeken als voor de digitaal uitgevoerde onderzoeken: 30/1.000 screens conventioneel en 45,6/1.000 screens digitaal. In de periode 2002-2004 werden in de vervolgrondes 11,1/1.000 screens verwezen. Dit nam toe tussen 2005-2007, zowel voor de conventioneel uitgevoerde onderzoeken als voor de digitaal uitgevoerde onderzoeken: 13,3/1.000 screens conventioneel en 18,2/1.000 screens digitaal.

De positief voorspellende waarde van een verwijfsadvies daalde geleidelijk van 41,3% in 2002 naar 34,5% in 2007 [LETB XII, 2009].

Digitale mammografie leidde vooral tot een toename van het aantal verwijfsingen voor microcalcificaties. Dit resulteerde in een significante toename in de detectie van DCIS, maar ook in een significante toename in de detectie van IDC, waarbij de microcalcificaties het enige teken waren [Karssemeijer, 2009]. Additioneel voordeel is, dat de digitale apparatuur meer mogelijkheden biedt voor de radioloog om het beeld digitaal te bewerken en dat data eenvoudiger uitgewisseld kunnen worden [Karssemeijer, 2009; Bluekens, 2010].

Voor de Nederlandse vrouwen in de leeftijd 35-84 jaar was de sterfte aan mammacarcinoom tot aan 1994 stijgend om vervolgens te gaan dalen. Een duidelijke daling met 2,3-2,8% per jaar vond plaats voor de leeftijdsgroepen 55-64 jaar en 65-74 jaar vanaf 1994. Voor de oudere leeftijdsgroep was een dergelijke trendbreuk pas te zien na 2001, bij vrouwen van 45-54 jaar vanaf 1992. Ook al spelen verbeterde behandelingen en veranderingen van de populatie een rol, de waargenomen leeftijdsspecifieke trends hebben een duidelijke relatie met de verschillende implementatiefases van het BOB [Otten, 2008].

## Screeningsleeftijd

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in revisie.

Screening van vrouwen tussen 40 en 50 jaar is controversieel. In 2002 werd door de USPSTF gesteld dat er voldoende evidence was, om jaarlijkse mammografie te adviseren [Qaseem, 2007], maar in hun publicatie in 2009 [USPSTF, 2009] wordt dit niet langer meer aanbevolen. Deze verandering vloeit voort uit de resultaten van een modelstudie van Mandelblatt (2009). Deze vermeldt in deze groep een mortaliteitsreductie van 3% (range 1-6%) additioneel aan de screening van de leeftijdscategorie tussen 50 en 75 jaar. De nadelen (hoge kosten en hoge percentages foutpositieve bevindingen) overtreffen de voordelen. Zij stellen dat het besluit om tot jaarlijkse screening over te gaan op individuele basis dient te worden genomen, waarbij voor- en nadelen tegen elkaar moeten worden afgewogen.

In 2006 werden de resultaten gepubliceerd van een gerandomiseerde screeningsstudie naar screening tussen 40-49 jaar (uitgangspunt mortaliteitsreductie) met een volledig overtuigende opzet en voldoende power in 1991 begonnen in het Verenigd Koninkrijk [Moss, 2006]. De cijfers blijken consistent te zijn met eerdere studies [Moss, 2005]: Bij vrouwen van 40-49 jaar, die uitgenodigd worden voor screening wordt de diagnose mammacarcinoom eerder gesteld dan bij niet-geïnviteerde vrouwen [Moss, 2006]. In de studie van Moss werd na een gemiddelde follow-up van 10,7 jaar een reductie van 17% bereikt. Dit getal bleek echter niet statistisch significant. Gecorrigeerd voor non-compliance (geheel of gedeeltelijk afzien van deelname) werd een mortaliteitsreductie van 24% berekend. De opkomst was 68% in de eerste ronde en 70% bij de vervolgrondes, in totaal kreeg 81% ten minste één screeningsmammogram.

In het begeleidende editorial wordt gesteld dat de trend naar mortaliteitsreductie wordt bevestigd, maar dat er nog steeds teveel onzekerheid is over de nadelige effecten, zoals onterechte geruststelling, foutpositieve onderzoeken en kankerinductie door straling [Djulbegovic, 2006].

### Conclusies:

Niveau 3	Screening met mammografie van vrouwen tussen de 40 en 50 jaar liet een mortaliteitsreductie tussen de interventie- en controlearm zien van 15-17%. Dit verschil was niet statistisch significant. Voor de vrouwen die volledig met het programma meededen, werd een reductie van 24% berekend.
----------	---

**Overwegingen:**

In Nederland vindt thans, in het kader van het BOB, screening plaats bij vrouwen tussen 50 en 75 jaar. Deze leeftijdsgrens is geadviseerd door de Gezondheidsraad, mede op grond van het gegeven, dat de ziekte bij 75% van de vrouwen na die leeftijd voorkomt. Het is de vraag of screening uitgebreid zou moeten worden naar jongere leeftijdsgroepen. Volgens de wet op het bevolkingsonderzoek moet voor een uitbreiding van de screening een vergunning door het ministerie van VWS worden afgegeven, na een advies van de Gezondheidsraad (<http://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/bevolkingsonderzoek>). Echter, het Centrum voor Bevolkingsonderzoek van het RIVM geeft op dit moment prioriteit aan andere screeningsactiviteiten.

Geleidelijke verandering binnen de diagnostiek in het natraject

De komst van de screening bracht een aanzienlijke groep niet-palpabele afwijkingen met zich mee. De ontwikkelingen binnen de ziekenhuizen hebben zich mede door deelname aan projecten zoals het Doorbraakproject vooral toegespitst op snelle diagnostiek (mammapoliklinieken) en op het verkrijgen van een vaststaande diagnose vóór operatief ingrijpen door minimaal invasieve procedures onder echogeleide of stereotaxie. Het uiteindelijke percentage patiënten dat als gevolg van de screening een onnodige operatie ondergaat is nu veel lager vergeleken met de manier van werken in de periode waarop de onderbouwing van de screening werd gemaakt. Uit de kwaliteitscriteria die op dit moment worden gehanteerd (NBCA, <http://www.nabon.nl>) kan worden afgeleid, dat het mogelijk moet zijn in 90% van de gevallen pre-operatief een diagnose te hebben.

Ervaringen en beleid elders

Van de 19 leden van het International Breast Cancer Screening Network screenen alleen IJsland, Uruguay, Zweden en de Verenigde Staten vanaf 40 jaar, waarbij in laatstgenoemd land de discussie om deze startleeftijd toch te verhogen opnieuw is aangewakkerd [USPSTF, 2009; Mandelblatt, 2009]. Uruguay en de Verenigde Staten screenen jaarlijks, het Verenigd Koninkrijk eenmaal per 3 jaar, de overige lidstaten eenmaal per 2 jaar.

**Bevolkingsonderzoek borstkanker (BOB)****Aanbevelingen:****Deze module is in revisie.**

De werkgroep is van mening dat:

- objectieve informatie beschikbaar dient te zijn om vrouwen te helpen bij hun keuze om deel te nemen aan het BOB;
- de screeningsorganisatie tijdig de omgevende ziekenhuizen van de regionale planning op de hoogte stelt, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammopoli daarop kunnen aanpassen;
- de toepassing van BI-RADS in de screening een hulpmiddel is bij de communicatie tussen de screeningsradioloog, de huisarts en het mammateam;
- de huisarts de verwezen vrouw dient te verwijzen naar mammopoli of mammateam;
- het onderzoek dient te worden herhaald, als het meegebrachte screeningsmammogram niet van diagnostische kwaliteit is;
- als een screeningsmammogram niet goed uitvoerbaar is, de vrouw geadviseerd dient te worden, het onderzoek op de röntgenafdeling van een ziekenhuis te laten verrichten;
- als na evaluatie door het mammateam sprake blijkt van een foutpositieve verwijzing, de vrouw actief naar het BOB dient te worden terugverwezen.

## Literatuurbespreking:

### Aan welke voorwaarden moet de informatieoverdracht naar de kliniek voldoen?

Eenieder die bij de screening en het natraject betrokken is, dient zich ten volle te realiseren dat screening een manier is om sterfte aan mammacarcinoom terug te dringen en dat het niet de perfecte en sluitende manier is om de vrouw tegen het mammacarcinoom te beschermen. Van alle deelnemers heeft slechts een klein deel een mammacarcinoom, foutnegatieve en foutpositieve uitslagen zijn onvermijdelijk, maar leiden voortdurend tot discussies.

Jørgensen (2006) stelt dat dit ten minste gedeeltelijk teruggevoerd kan worden op de voorlichting en de informatie die aan geïnviteerde vrouwen wordt gegeven. Deze is vaak te rooskleurig en schept niet-realistische verwachtingen. Mogelijk omdat deze informatie een dubbel doel dient: het bevolkingsonderzoek is zeer gebaat bij grote opkomst en spant zich hiervoor in op uitnodigende wijze, waardoor de balans tussen de voor- en nadelen beïnvloed wordt. Het is van het grootste belang dat aandacht besteed wordt aan objectiviteit in deze informatieverstrekking [BVN, 2003]. Met name dient erop gewezen te worden dat een vrouw met een palpabele afwijking of een ander symptoom niet in de screening thuishoort. De landelijke coördinatie ligt bij het RIVM, zij is verantwoordelijk voor de informatieverstrekking in Nederland. De uitnodigingsfolder en de gestandaardiseerde uitnodigingsbrief worden jaarlijks geactualiseerd met aandacht voor de geïnformeerde keuze van de vrouw. Daarnaast moet het BOB voortdurend streven naar optimale communicatie met het natraject ten behoeve van de planning en om de negatieve effecten van de screening, met name de extra onderzoeken van de foutpositieve bevindingen, zo klein mogelijk te houden.

Het screeningsmammogram: is overmaken van het digitale mammogram nog noodzakelijk?

Met behulp van het landelijke IT/digibob software worden de annotaties van de screeningsradioloog digitaal opgeslagen. Op dit moment wordt de kerninformatie (de afwijking op het mammogram) met de nader te beschrijven overdrachtsinformatie van de screeningsradioloog meestal aangeleverd op een CD. Voor het overmaken van het screeningsmammogram door de afdeling, waarheen de vrouw is verwezen zijn diverse redenen:

1. De kwaliteit van afbeeldingen op een CD is vaak niet diagnostisch, verschillen tussen beeldbewerkingssystemen bemoeilijken de interpretatie en de bewerking.
2. Het herhalen van het onderzoek is van praktische waarde bij aanvullende vergrotingsopnamen of tomosynthesis. Maar het verhoogt ook de uiteindelijke sensitiviteit (tot 30%) door het meermalen afbeelden van dezelfde pathologie [Bick, 2006].
3. Het is tevens op te vatten als kwaliteitscontrole van het eigen systeem: Afwijkingen die aanleiding zijn voor de verwijzing, worden soms niet teruggevonden op het klinisch gemaakte mammogram. Dat geldt met name voor afwijkingen die klein zijn, die zich op de rand van de foto bevinden of die op toevallige overprojectie van normale structuren berusten. De stralenbelasting is verwaarloosbaar.

Een breedbandverbinding tussen screeningsorganisaties en ziekenhuizen is in de maak.

Als het beeldbewerkingssysteem van het ziekenhuis overeenkomt met dat van de screening, waardoor de kwaliteit van de beelden gelijkwaardig is, of als het ziekenhuis toegang heeft tot de beelden via breedbandtechnologie is overmaken niet noodzakelijk.

#### *De screeningsradioloog*

Uit een grote cohortstudie naar de performance van 120 screeningsradiologen in de VS is gebleken, dat vooral de radiologen die zowel diagnostisch mammaradiologisch werk als screeningswerk verrichten de beste resultaten behalen. De sensitiviteit bedroeg in deze studie 85,2% (95%CI 83,7-86,6%). Er waren geen significante verschillen tussen grote en kleine volumina screens, de relatie tussen hoeveelheid screens en performance bleek complex [Buist,2011]. Er is een minimum bepaald van 3.000 screens per jaar, in Nederland bedraagt het gemiddelde volume van een screeningsradioloog 7.000 screens. Deze en de overige normen waaraan de screeningsradioloog in Nederland moet voldoen staan beschreven in het Kwaliteitsregister van het LRCB: [www.lrcb.nl/hoofdmenu/kwaliteitsregister.aspx](http://www.lrcb.nl/hoofdmenu/kwaliteitsregister.aspx). Hierin staat ook de eis, dat de screeningsradioloog betrokken moet zijn bij diagnostische mammaradiologie. De registratie van de screeningsradiologen in het Kwaliteitsregister wordt uitgevoerd door het LRCB.

De screeningsradioloog draagt er zorg voor dat alle voor het vervolgonderzoek noodzakelijke informatie

wordt verstrekt aan de huisarts. Minimaal dient deze informatie te omvatten: de zijdigheid, de lokalisatie, de aard, de grootte van de afwijking en van het aantal afwijkingen, dit moet grafisch op een standaardschets op het mammogram worden vastgelegd.

Aan een screeningsmammogram, dat voor verwijzing in aanmerking komt (een zogenaamd positief screeningsresultaat) kunnen de volgende BI-RADS categorieën worden toegekend (zie Verslaglegging mbt BI-RADS) [ACR, 2003]:

- BI-RADS 0, onvolledig onderzoek; additionele beeldvorming is geïndiceerd en/of noodzakelijke vergelijking met eerdere onderzoeken.
- BI-RADS 4, waarschijnlijk maligne, verdachte laesie.
- BI-RADS 5, zeer verdacht voor maligniteit.

Onder BI-RADS 0 kan bijvoorbeeld worden verstaan: de indicatie tot het uitvoeren van een vergrotingsopname of echografie, of vergelijking met eerdere onderzoeken, die niet bij het BOB voorhanden zijn, zodat gedifferentieerd kan worden tussen een reële laesie of een compositiebeeld. Bij toekenning van de eindcategorieën BI-RADS 4 en 5 ligt de nadruk op de mate, waarin de laesie wordt verdacht van maligniteit, de punctie-indicatie wordt gesteld in het natraject. De BI-RADS eindcategorie 3 (waarschijnlijk benigne) hoort niet thuis in een screeningssetting. Deze categorie mag alleen worden toegekend nadat de noodzakelijke aanvullende beeldvorming heeft plaatsgevonden, dus in het natraject. Immers, in de Nederlandse screeningssituatie wordt met name in de vervolgronden veelal volstaan met MLO-opnamen.

De overige categorieën (BI-RADS 1 en 2) gelden als negatief screeningsresultaat en gelden dus voor de screeningsmammogrammen, die niet voor verwijzing in aanmerking komen.

Het toepassen van de BI-RADS categorieën met enige verklarende tekst is een steun voor de huisarts, die hiermee meer inzage heeft in de mate van verdenking. Als de vrouw verwezen is met een BI-RADS 0 kan de huisarts haar uitleggen, dat er op de foto wel een afwijking is gezien, maar dat er eerst aanvullende opnamen of echografie nodig zijn om er meer over te kunnen zeggen. De kans op kanker is ongeveer 10%. Ook binnen de mammateams gaat de toegekende BI-RADS eindcategorie de werkwijze bepalen. ZonMw heeft subsidie toegekend aan een prospectieve, epidemiologische studie van het Universitair Medisch Centrum Sint Radboud en het LRCB, waarbij verschillende scenario's worden onderzocht, waaronder de mogelijkheid of de BI-RADS 0 verwijzingen helemaal buiten het ziekenhuis en binnen de screening kunnen worden gehouden

([http://www.lrcb.nl/Hoofdmenu/watwijdoen/Onderzoek\\_en\\_innovatie/http\\_www\\_lrcb\\_nl\\_mass.aspx](http://www.lrcb.nl/Hoofdmenu/watwijdoen/Onderzoek_en_innovatie/http_www_lrcb_nl_mass.aspx)).

#### *De screeningsorganisatie*

De 5 regionale screeningsorganisaties zijn verantwoordelijk voor uitvoering van de screening. Taken en verantwoordelijkheden van screeningslaboranten zijn te vinden op [www.lrcb.nl](http://www.lrcb.nl). De organisaties dragen er zorg voor dat alle vrouwen die deelnemen aan het bevolkingsonderzoek zo snel als organisatorisch mogelijk – bij voorkeur binnen 10 werkdagen [Harmonisatie Kwaliteitsbeoordeling in de Zorgsector, 2006] – per post bericht ontvangen over de uitslag. De uitslag wordt bij voorkeur niet zodanig verstuurd dat het bericht op een vrijdag of vlak voor feestdagen aankomt. Bij een positieve uitslag wordt de huisarts op de hoogte gesteld voordat de cliënt is geïnformeerd. De vrouw krijgt dan het advies met de huisarts contact op te nemen. Zij ontvangt tevens de folder “Als nader onderzoek noodzakelijk is”. In veel gevallen neemt de huisarts contact op met de vrouw voordat zij de brief ontvangt, dit is de preferente werkwijze.

De screeningsorganisatie draagt zorg voor de verzending van een verwijsbrief en voor de beschikbaarheid van de digitale beelden. De screeningsorganisatie communiceert tijdig met de omgevende ziekenhuizen over de regionale planning van de screening, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammapoli daarop kunnen aanpassen.

#### *De huisarts*

Indien een vrouw is verwezen voor nadere diagnostiek, heeft de huisarts de volgende verantwoordelijkheden:

- Voorlichting geven aan de vrouw over de te volgen procedure, als aanvulling op de in de uitslagbrief vermelde informatie.
- Zorgdragen voor verwijzing naar een mammapoli/mammateam, rekening houdend met de voorkeur van de vrouw. In de meeste regio's geschiedt verwijzing met behulp van een formulierenset. Het voor de specialist bestemde formulier uit de set bevat deze gegevens eveneens en heeft ruimte voor aanvullende informatie van de huisarts, zoals relevante anamnestiche gegevens. Deze bescheiden moeten aan de vrouw worden meegegeven.

- Zelf contact opnemen met de vrouw, indien zij geen contact opneemt met de huisarts.
- Melding van de verwijzing (welke specialist, welk ziekenhuis) aan de screeningsorganisatie. Hiertoe kan in veel regio's gebruik worden gemaakt van een in de formulierenset aanwezig retourblad, waarop de gegevens van de vrouw al ingevuld staan.

#### *Het mammateam*

De specialisten betrokken bij de nadere diagnostiek (het mammateam) van vrouwen verwezen uit het bevolkingsonderzoek zijn ervoor verantwoordelijk dat:

- diagnostiek en behandeling plaatsvinden in een herkenbare organisatiestructuur (zie Organisatie van de zorg);
- de huisarts bijtijds op de hoogte is van de bevindingen van de verdere diagnostiek, het behandelplan en de resultaten daarvan;
- de screeningsorganisatie (lieftst binnen drie maanden) op de hoogte wordt gebracht van de resultaten van de diagnostiek.

De vrouw brengt bij haar bezoek aan de mammapoli de door de screeningsorganisatie toegezonden bescheiden mee. De chirurg of verpleegkundig specialist mammacare ziet erop toe, dat de radioloog kan beschikken over de mammogrammen en de additionele informatie. Ook de patholoog moet de beschikking hebben over deze informatie.

#### Informatieoverdracht naar de patiënt

Goed geïnformeerde patiënten zijn beter in staat stress te verwerken. De informatie over de vervolgonderzoeken dient aan de patiënt te worden verstrekt op ieder moment van het diagnostische proces, maar zal voornamelijk worden verschaft op de mammapoli door de behandelend chirurg en de verpleegkundig specialist mammacare.

#### Moeilijk uit te voeren mammografische onderzoeken

In het kader van de Wet Gelijke Behandeling is door het RIVM in 2008 bepaald, dat alle vrouwen in Nederland terecht moeten kunnen in een onderzoekscentrum van de screening. Voor vrouwen met een lichamelijke handicap is iedere screeningsunit voorzien van een lift. In uitzonderingsgevallen kan men een beroep doen op een vaste onderzoekslocatie of ziekenhuis.

Een andere groep vormen de vrouwen, bij wie het mammogram technisch niet goed uitvoerbaar kan zijn, bijvoorbeeld vrouwen met status na mammasparende therapie en siliconenprothesen (zie ook Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothesen). Als zowel de eerste als de tweede beoordelaar vindt dat de beoordeelbaarheid sterk gereduceerd is, volgt een aangepast advies. Aan vrouwen uit deze groep wordt geadviseerd het screeningsonderzoek op de röntgenafdeling van een ziekenhuis te laten verrichten, omdat daar mogelijkheden zijn voor aanvullende beeldvorming. Het besluit om aan de vrouw dit advies te geven dient gebaseerd te zijn op een door het RIVM geprotocolleerd beoordelingstraject. Gezien de verbeterde contrastverhoudingen bij digitale mammografie zal het hier om uitzonderingen gaan en zal de grote meerderheid gewoon gescreend kunnen worden.

#### **Conclusies:**

Niveau 3	<p>De performance van de screeningsradioloog wordt positief beïnvloed door een goede balans tussen screeningsradiologie en diagnostische radiologie.</p> <p>De relatie tussen performance en het volume van de te screenen onderzoeken is complex, er is geen eenduidige correlatie.</p> <p>A2 [Buist, 2011]</p>
----------	--

## Routing BI-RADS 0 uitslag

**Aanbevelingen:**  
Deze module is in ontwikkeling.

## Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek

**Aanbevelingen:**  
Deze module in 2017 gereviseerd en bestaat uit verschillende onderdelen:

- [Risicofactoren](#)
- [Spoed DNA-diagnostiek](#)
- [Beleid bij kans op ovarium/tubacarcinoom](#)
- [Screening buiten het bevolkingsonderzoek](#)
- [Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica](#)

## Risicofactoren

**Literatuurbespreking:**  
Deze module is in 2017 gereviseerd

### Inleiding

Een toenemende leeftijd is de één van de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van borstkanker. Daarnaast zijn ook andere factoren bekend die van invloed zijn op de kans op het ontwikkelen van borstkanker. Genetische risicofactoren en bestraling in de voorgeschiedenis worden in deze module besproken, een globaal overzicht van andere factoren is te vinden in de tabel van het RIVM [Voogd 2014].

### Literatuurbespreking

Genetische risicofactoren

In de afgelopen 20 jaar is een groot aantal genetische risicofactoren ontdekt. Het voorkomen in de verschillende populaties en de mate van risicoverhoging is met name voor de zeldzamere en meer recent ontdekte genetische risicofactoren nog onvoldoende uitgekristalliseerd, mede door gebrek aan goede prospectieve data.

#### *BRCA1/2 mutaties*

Mutaties in het BRCA1- en BRCA2-gen zijn de meest bekende genetische risicofactoren met een zeer sterk verhoogd cumulatief borstkankerrisico (LTR= lifetime risico). Een Nederlandse studie geeft een LTR (tot 70 jaar) van 35-83 % voor BRCA1-mutatiedraagsters en 41-86% voor BRCA2-mutatiedraagsters [Vos 2015]; terwijl een prospectieve Britse studie uitkwam op respectievelijk 44-75% en 41-70% [Mavaddat 2013].

#### *Zeldzame tumorsyndromen*

Daarnaast zijn er zeldzamere tumorsyndromen waarbij het risico op borstkanker verhoogd is, zoals Cowden/PTEN Hamartoom Tumor Syndroom (PHTS) (PTEN), Peutz-Jeghers syndroom (STK11), Li-Fraumeni syndroom (TP53), familiair diffuus maagcarcinoom (CDH1) en neurofibromatosis type 1 (NF1). Betrouwbare schattingen van het borstkankerrisico bij TP53-, PTEN- en STK11-mutatiedraagsters zijn niet beschikbaar, terwijl het relatieve risico op borstkanker bij NF1-, en CDH1- mutatie draagsters geschat wordt op respectievelijk 2,6 (2,1-3,2) en 6,6 (2,2-19,9) [Easton 2015]. De komende periode zullen naar verwachting nog meer zeldzame tumorsyndromen geïdentificeerd worden. Multidisciplinair overleg met betrokkenheid van een klinisch geneticus wordt hiervoor geadviseerd voor afstemming/bespreking van de concrete adviezen. Voor meer informatie over deze en andere tumorsyndromen en surveillance adviezen



zie ook de website van de [VKGN](#).

#### *Andere genetische risicofactoren.*

Inmiddels wordt bij vermoeden op erfelijke aanleg voor borstkanker toenemend diagnostiek ingezet door middel van 'genpanel testing' waarbij simultaan een aantal genen wordt onderzocht die geassocieerd zijn met borstkanker [Kurian 2014, Li 2016, Tung 2016]. Daaronder bevinden zich de bovengenoemde genen betrokken bij bekende kankersyndromen, maar ook 'medium risk' genen die geassocieerd zijn met een veelal minder sterke verhoging van het borstkanker risico, zoals CHEK2, PALB2, en ATM. Voor de meeste van deze laatstgenoemde genen is het cumulatief borstkanker risico minder duidelijk gedefinieerd en veelal ook lager dan het risico bij een BRCA1/2-mutatie. De klinische implicaties ten aanzien van borstkankerscreening, preventie, behandeling en genetische cascadescreening zijn in deze gevallen nog onvoldoende evidence based en behoeven nader onderzoek [Thompson 2016, Desmond 2015]. De beschikbare informatie over laatstgenoemde genen wordt hieronder meer specifiek beschreven.

- CHEK2

In Nederland wordt bij DNA-onderzoek op indicatie erfelijke borstkanker naast BRCA1 en BRCA2 sinds september 2014 simultaan ook onderzoek naar de c.1100delC foundermutatie in CHEK2 verricht. Reden hiervoor is het relatief frequente voorkomen van deze mutaties in de Nederlandse populatie (ca. 1%) en in families met clustering van borstkanker (ca. 5%) en het feit dat er veel onderzoekresultaten zijn over het geassocieerde borstkanker risico.

Meta-analyses van Weischer (2008) en Yang (2012) vonden Odds Ratios (OR's) voor borstkanker bij CHEK2 heterozygote mutatiedraagsters van 2,7 (2,1-3,4) resp. 2,3 (1,8-3,1) bij ongeselecteerde patiënten, van 2,6 (1,3-5,5) resp. 2,8 (2,3-3,4) bij vroeg ontstane borstkanker en van 4,8 (3,3-7,2) resp. 3,7 (2,6-5,3) bij het familiair voorkomen van borstkanker. Bij het familiair voorkomen van borstkanker is het cumulatieve risico op borstkanker voor CHEK2 mutatiedraagsters op 70-jarige leeftijd 37% in de meta-analyse van Weischer (2008) en 27% in de meta-analyse van Yang [Yang 2012].

In een Nederlandse studie [Adank 2013], uitgevoerd bij borstkankerpatiënten/families zonder aangetoonde BRCA-mutatie (dat wil zeggen bekend op een afdeling klinische genetica/polikliniek familiale tumoren), is gekeken naar het risico op borstkanker bij eerstegraadsverwanten van CHEK2 c.1100delC-geassocieerde borstkankerpatiënten (107 families) in vergelijking met dit risico bij eerstegraadsverwanten van borstkankerpatiënten die geen draagster zijn van de CHEK2 c.1100delC mutatie (314 families). In deze families wordt voor eerstegraads verwanten van CHEK2 mutatie-draagsters een LTR op borstkanker op 75 jarige leeftijd van 53% (95% CI; 44-62) gevonden terwijl dit voor eerstegraads verwanten van borstkankerpatiënten zonder CHEK2 mutatie 34% was (95% CI; 29-38). Het risico op borstkanker in de CHEK2 families neemt toe vanaf 35 jarige leeftijd, en het risico op een tweede primaire (meestal contralaterale) borstkanker is ook verhoogd (HR 2,1 (1,3-3,3)) [Adank 2013].

In een Deense populatie studie bedraagt de HR voor ongeselecteerde CHEK2 heterozygoten 2,08 (1,5-2,9) [Naslund-Koch 2016]. De studie van Schmidt (2016) vond in 'population based' en 'hospital based' studies een OR voor borstkanker van 2,32 (1,95-2,75) voor CHEK2 heterozygoten en bij clinical genetics center-based' studies een OR voor borstkanker van 2,46 (95%CI; 2,09-2,88). De bovenstaande getallen geven aan dat ook heterozygote CHEK2-mutatiedraagsters in Nederland een LTR op borstkanker hebben van 20%.

In de publicatie van Tung (2016), geschreven door een Amerikaanse expertgroep, wordt uitgebreid ingegaan op de risicoschatting voor CHEK2 mutatiedraagsters en de leeftijdsspecifieke adviezen voor surveillance voor de verschillende settings. Er wordt voorgesteld om bij draagsters van de c.1100delC mutatie zonder familiale belasting mammografie screening vanaf 40 jaar te adviseren omdat vanaf die leeftijd het 5-jaars risico op borstkanker >1 % is.

Muranen (2016) beschrijft dat andere genetische factoren uitgedrukt in de Polygenetic Risk Score (PRS) de kans op borstkanker bij zowel draagsters als niet draagsters van de CHEK2 c.1100delC mutatie kunnen beïnvloeden. Een lage PRS score zou bij een CHEK2-mutatiedraagster in de algemene populatie gepaard gaan met een lifetime risico op borstkanker van <20% terwijl een hoge PRS score gepaard zou gaan met een lifetime risico van >30%. Het is nog te vroeg om deze PRS (ook te gebruiken voor vrouwen uit non-CHEK2 families) aan te bieden in de praktijk. In de klinisch genetische praktijk in Nederland wordt vooralsnog alleen CHEK2 onderzoek aangeboden binnen een familiale setting aangezien de consequenties voor het controleadvies bij CHEK2-mutatiedraagsters in de algemene populatie nog onvoldoende duidelijk zijn.

Homozygotie voor de c.1100delC mutatie, of compound heterozygotie voor c.1100delC en een andere CHEK2-mutatie is zeldzaam en gaat gepaard met een sterk verhoogd risico op borstkanker vergelijkbaar met BRCA-mutatiedraagsters [Adank 2011]

- PALB2

Voor PALB2-mutatiedraagsters is het risico op borstkanker tot 70-jarige leeftijd gemiddeld 35%, variërend tussen 33% voor vrouwen zonder eerstegraads verwanten met borstkanker en 58% in geval van twee eerstegraads verwanten met borstkanker voor het 50e jaar [Antoniou 2014]. Thompson (2015) beschrijft voor PALB2-mutatiedraagsters een OR van 6,58 (2,3-18,9). Cybulski beschrijft een OR van 4,39 (2,30-8,37) voor twee foundermutaties in PALB2 [Cybulski 2015]. Het geschatte relatieve risico op borstkanker voor PALB2-mutatiedraagsters is 5,3 (3,0-9,4) [Easton 2015]. De frequentie van voorkomen van PALB2-mutaties in de Nederlandse populatie is op dit moment niet bekend.

- ATM

Voor ATM-mutatiedraagsters is het gemiddelde risico op borstkanker tot 70-jarige leeftijd 38%, maar bij één specifieke mutatie, (c.7271T>G), is dit risico 69% [van Os 2016]. Het geschatte relatieve risico op borstkanker voor ATM-mutatiedraagsters is 2,8 (2,2-3,7) [Easton 2015]. De frequentie van voorkomen van ATM-mutaties in de Nederlandse populatie is op dit moment niet bekend.

#### Geen mutatie aangetoond

Indien bij DNA-onderzoek naar borstkankergenen geen mutatie is aangetoond, hebben vrouwelijke eerstegraads verwanten van de index casus een LTR variërend van ca. 10 tot 40%. Bij het familiair voorkomen van borstkanker hangt het LTR op borstkanker voor verwanten af van het aantal aangedane verwanten, van de leeftijd waarop borstkanker bij familieleden is opgetreden, of er sprake is van bilateraal borstkanker, en de mate van verwantschap (eerste of tweedegraads). Als uitsluitend sprake is van verwanten met borstkanker in de 3e graad, is het LTR op borstkanker onvoldoende verhoogd om screening buiten het BOB te rechtvaardigen. Zie flowcharts aan het einde van de module.

#### Bestraling in de voorgeschiedenis

De vrouwen die thorax- of okselbestraling hebben ondergaan vóór het 40ste levensjaar [Sung 2011] [Dekker 2015] hebben een sterk verhoogde kans op borstkanker. Deze vrouwen komen vanaf 8 jaar na de radiotherapie, afhankelijk van de bestralingsdosis, in aanmerking voor een vergelijkbaar screeningsprogramma als BRCA mutatie draagsters, te coördineren via de BETER poli's in verschillende ziekenhuizen, zie [www.beternahodgkin.nl](http://www.beternahodgkin.nl). Zie voor aanvullende informatie over de exacte definitie van risicogroepen en het bijbehorende screeningsbeleid voor borstkanker na behandeling van kinderkanker de skion richtlijn ([follow-up na kinderkanker](#) deel 1 [aanbevelingen](#), deel 2 [achtergrond](#) en deel 3 [arbeid en maatschappij](#)).

#### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	Er zijn verschillende factoren die de kans op borstkanker beïnvloeden. C RIVM 2014
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	Mutaties in het <i>BRCA1</i> en <i>BRCA2</i> gen zijn de meest bekende genetische risicofactoren met een verhoogd cumulatief lifetime risico op borstkanker (LTR 35-86% tot 70 jaar). B Vos 2015, Mavaddat 2013
-----------------	--

<b>Niveau 3</b>	Vrouwen met een pathogene mutatie in <i>TP53</i> (Li-Fraumeni syndroom), <i>PTEN</i> (Cowden/PHTS), of <i>CDH1</i> (erfelijke maagkanker) hebben een zeer sterk verhoogde kans op borstkanker. B Easton 2015
-----------------	---

<b>Niveau 2</b>	<i>CHEK2</i> -mutatiedraagsters (zonder familiale belasting) hebben een LTR op borstkanker van 20-25%
-----------------	---

	<p><i>CHEK2</i>-mutatiedraagsters met een positieve familieanamnese voor borstkanker hebben een gemiddeld risico op borstkanker van &gt;30 %.</p> <p><i>CHEK2</i>-mutatiedraagsters hebben een verhoogd risico op een contralaterale borstkanker (HR 2,1 (1,3-3,3)).</p> <p>Homozygote <i>CHEK2</i>-mutatiedraagsters hebben een LTR op borstkanker vergelijkbaar met dat voor <i>BRCA1/2</i>-mutatiedraagsters</p> <p>B Weisher 2008, Yang 2012, Adank 2015, Naslund-Koch 2016, Tung 2016. Schmidt 2016, Adank 2011</p>
<b>Niveau 3</b>	<p>Mutaties in het <i>NF1</i>-gen gaan gepaard met een matige risicoverhoging op borstkanker.</p> <p>B Easton 2015</p>
<b>Niveau 3</b>	<p><i>PALB2</i>-mutatiedraagsters hebben tot 70 jaar een risico op borstkanker dat varieert tussen 33% voor vrouwen zonder eerstegraads verwanten met borstkanker en 58% indien twee eerstegraads verwanten borstkanker hebben gehad vóór het 50<sup>e</sup> jaar.</p> <p>B Antoniou 2014</p>
<b>Niveau 2</b>	<p><i>ATM</i>-mutatiedraagsters hebben een gemiddeld lifetime risico (LTR) op borstkanker van 38%. De c.7271T&gt;G mutatie geeft een sterker verhoogd risico ( 50%).</p> <p>A2 Van Os 2016</p>

**Overwegingen:**

Een precieze risicoschatting voor een individuele Nederlandse vrouw is moeilijk te maken, en er bestaat geen consensus over de optimale berekenwijze van het LTR. Ten eerste zijn de risicogetallen in de literatuur groepsgemiddelden, voorts zijn die veelal in heel diverse populaties onderzocht. Daarbij komt dat omgevings- en lifestyle factoren zoals geboortecohort, leeftijd menarche, pilgebruik interacteren met de genetische aanleg, en dat ook de mate van familiale belasting voor borst- en/of eierstokkanker en genetische modifiers het uiteindelijke LTR beïnvloeden. Er bestaan modellen die een aantal risicofactoren combineren, zoals menarche, leeftijd geboorte eerste kind en eerstegraads verwanten met borstkanker [Gail 1989, Tyrer 2004].

Tung (2016) definieert het cumulatief LTR als 'het risico op kanker tussen geboorte en 80 jaar'. Data voor die laatste decade zijn niet altijd beschikbaar voor alle genen, wat onderlinge vergelijking en pooling niet echt mogelijk maakt. Bij het bepalen en bespreken van het LTR is belangrijk dat de leeftijd van de vrouw wordt meegewogen: het cumulatief LTR (zie eerder) is het hoogst voor vrouwen op jonge leeftijd, het actuele (10-jaars) risico neemt toe met de leeftijd, en het restrisico om (alsnog) borstkanker te krijgen daalt juist met het ouder worden. De webapplicatie [BOADICEA](#) of het [Tyrer-Cuzick](#) model kunnen gebruikt worden voor het maken van adequate risicoschattingen voor een individu bij het familiair voorkomen van borstkanker.

**Spoed DNA-diagnostiek****Aanbevelingen:****Deze module is in 2017 gereviseerd**

Spoed DNA-diagnostiek bij een borstkankerpatiënte (stadium I/II) kan overwogen worden indien:

- zij voldoet aan de verwijscriteria (zie flowchart [1](#) en [2](#)) èn
- de uitslag van invloed kan zijn op het voorgestelde behandelbeleid.

De werkgroep is van mening dat bij een met spoed aangetoonde erfelijke aanleg bij de diagnose borstkanker een multidisciplinair team met expertise over erfelijke borstkanker bij de besluitvorming betrokken dient te zijn.

### Literatuurbespreking:

De criteria voor spoedverwijzing naar de klinische genetica vallen grotendeels samen met de indicatiestelling voor DNA-diagnostiek naar borstkankergenen in het algemeen (zie [flowchart](#)).

Spoed DNA-diagnostiek naar een erfelijke oorzaak voor borstkanker is alleen zinvol als er a priori voldoende aanwijzingen zijn voor een erfelijke aanleg die consequenties zouden kunnen hebben voor de actuele behandeling van primaire borstkanker (zonder afstandsmetastasen) met als primair eindpunt/uiteindelijk doel overlevingswinst te bereiken, hoewel een secundair eindpunt kan zijn te komen tot een optimale behandelingskeuze (inclusief de uitslag van erfelijkheidsonderzoek) in overleg met de desbetreffende patiënte. Een vrouw met borstkanker op basis van een BRCA1/2 mutatie heeft, in vergelijking met een non-BRCA1/2 borstkankerpatiënte, een relevant verhoogd risico op een tweede primaire tumor, meestal contralateraal. Hoe hoog dit risico is, is voor een individuele patiënte mede afhankelijk van verscheidene factoren (zie hiervoor verder bij 'risico op contralaterale borstkanker'). Aantonen of uitsluiten van een BRCA1/2 mutatie kan belangrijk zijn bij de besluitvorming over de behandeling: borstsparend danwel amputatie eventueel in combinatie met een risicoreducerende contralaterale mastectomie (RRCM), meestal dan ook in combinatie met een borstreconstructie. Ook kan het consequenties hebben voor de keuze van het type systemische therapie, al dan niet in studieverband. In onderstaande paragrafen worden de beschikbare gegevens beschreven met betrekking tot het risico op een ipsilateraal recidief/nieuwe primaire tumor en een contralateraal (voorstadium van) borstkanker in het geval van een BRCA1/2 mutatie, en effect van risicoreducerende (contralaterale) mastectomie. Resultaten uit prospectief, vergelijkend onderzoek zijn niet beschikbaar, en zullen er ook niet komen. De gepubliceerde data zijn veelal verkregen uit retrospectief onderzoek verricht in hoog-risico populaties en verzameld via de afdelingen klinische genetica/poliklinieken familiale tumoren met de bekende beperkingen door bias betreffende patiëntenselectie (al/niet rekening houdend met datum genetisch onderzoek in relatie tot optreden kanker), survival, en informatie verkrijging (gegevens vaak verkregen op basis van vragenlijsten ingevuld door de patiënte zelf (vaak jaren na diagnose) en soms zelfs door familieleden).

#### Risico op ipsilateraal recidief

In meerdere studies is het risico op ipsilateraal recidief na borstsparende therapie bij BRCA mutatie draagsters onderzocht, maar het overgrote deel van de artikelen betreft retrospectief onderzoek. Er zijn geen resultaten uit gerandomiseerd onderzoek, en meestal is geen onderscheid gemaakt tussen 'recidief' versus 'nieuwe primaire tumor'. Vroege studies [Liebens 2007] met kleine aantallen BRCA mutatie draagsters vonden meestal geen verhoogd risico op ipsilateraal recidief, en indien wel zonder negatief effect op de overleving. Een systematische review met meta-analyse betreffende 10 studies, met een follow-up van 2-14 jaar [Valachis A 2014], bij 526 BRCA-mutatie draagsters en 2.320 controle patiënten rapporteert een ipsilateraal recidief/nieuwe tumor percentage van respectievelijk 17,3% (95%CI 11,4-24,2%) en 11% (95%CI 6,5-15,4%), met een relatief risico (RR) van 1,45 (95%CI 0,98-2,14;  $p=0,07$ ). In 2 studies ( $n=893$  patiënten) is separaat gekeken naar ipsilateraal 'recidief' versus een 'nieuwe primaire tumor', waarbij geen significant verschil werd gevonden voor een 'recidief' (RR 1,37; 95%CI 0,44-4,21;  $p=0,59$ ) maar wel een trend voor een hoger risico op een 'nieuwe primaire tumor' (RR 2,07; 95%CI 0,99-4,36;  $p=0,05$ ) voor BRCA-mutatie draagsters versus controlepatiënten. Subgroep analyses gebaseerd op de mediane follow-up periode vonden geen verschil in recidiefpercentage tussen de 2 groepen in studies met een mediane follow-up < 7 jaar (6 studies,  $n=1.212$ , 11,7% en 8,9% respectievelijk, RR 1,38; 95%CI 0,53-3,60), maar wel een significant hoger risico op recidief voor BRCA-mutatie draagsters in studies met een follow-up van > 7 jaar (5 studies,  $n=1.634$ , 23,7% en 15,9%, RR 1,51; 95%CI 1,15-1,98,  $p=0,003$ ). Er was geen verschil tussen BRCA1- en BRCA2-mutatie draagsters. In 3 van deze studies is ook gekeken naar uitkomst: in 2 studies werd geen overlevingsverschil gevonden tussen de groepen, en 1 studie observeerde een slechtere borstkanker-specifieke sterfte voor mutatie draagsters. Adjuvante chemotherapie was geassocieerd met een lager risico op recidief, voor tamoxifen konden er geen analyses gedaan worden. Drooger (2015) concludeert dat er vooralsnog onvoldoende aanwijzingen zijn voor mogelijk negatieve effecten van (therapeutische) radiotherapie.

De indicaties voor unilaterale mastectomie zijn voor BRCA mutatie draagsters niet anders dan voor sporadische borstkankerpatiënten. Op grond van de beschikbare literatuur is borstsparende behandeling van unilaterale borstkanker ook voor een BRCA mutatie draagster die dat wenst een verantwoorde

behandelkeuze.

#### Risico op contralaterale borstkanker

Verskillende studies (met de eerder genoemde beperkingen) onderzochten het risico op een nieuwe primaire tumor in de contralaterale borst (dwz DCIS/invasieve borstkanker) en vonden steeds een relevant verhoogd risico voor BRCA-mutatiedraagsters in vergelijking met niet mutatie-draagsters of sporadische borstkankerpatiënten. De gepubliceerde 10-jaars risico's op contralaterale borstkanker voor de totale groep mutatie-draagsters varieerden tussen 17% en 40% [vd Broek 2016], en waren hoger voor BRCA1- dan voor BRCA2-mutatiedraagsters, respectievelijk 20-42% en 10-30%. [vd Broek 2016]. Het risico op contralaterale borstkanker was hoger voor vrouwen die op jonge leeftijd (versus op hogere leeftijd) een eerste borstkanker ontwikkelden; zo waren de 10-jaars risico's op contralaterale borstkanker respectievelijk 24-31% versus 8-21% voor vrouwen die <41 en ≥41 jaar een eerste borstkankerdiagnose kregen (met ook weer lagere risico's voor BRCA2- versus BRCA1-mutatiedraagsters). Uit de verrichte retrospectieve studies blijkt dat zowel adjuvante chemotherapie als adjuvante endocriene therapie een risicoreducerend effect hebben op het contralaterale borstkankerrisico, van respectievelijk 40-50% en circa 50% [Reding 2010, Phillips 2013]. Het effect van Risico Reducerende Salpingo-Ovariëctomie (RRSO) op het contralaterale borstkankerrisico is onvoldoende onderzocht. In de studies van Domchek en Basu [Domchek 2010, Basu 2015] werd er na RRSO geen risicoreductie van contralaterale borstkanker gevonden. Mede gezien de gesuggereerde bias en beperkingen bij dit type studies/analyses [Heemskerk-Gerritsen 2015A] zijn er onvoldoende aanwijzingen dat RRSO van invloed is op het risico op contralaterale borstkanker.

Het effect van Risico Reducerende Mastectomie (RRM) (zowel Risico Reducerende Bilaterale Mastectomie (RRBM), als Risico Reducerende Contralaterale Mastectomie (RRCM) na eerdere unilaterale mastectomie) bij een BRCA-mutatiedraagster met borstkanker is ondertussen in drie niet overlappende studies onderzocht [Evans 2013, Metcalfe 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015B] maar ook hier betreft het met name retrospectieve studies met de bekende beperkingen (geen data uit gerandomiseerde studies beschikbaar). De meeste RRCM patiënten hadden een vroeg stadium borstkanker (overgrote meerderheid stadium I/II), en ondergingen RRCM veelal na een therapievrij interval. In alle studies was het risico op een contralaterale nieuwe tumor na RRCM voor BRCA-mutatiedraagsters significant gereduceerd met >95%, hoewel de follow-up periode na RRCM in de verschillende studies niet altijd lang was [Heemskerk-Gerritsen 2015B]. Heemskerk-Gerritsen beschrijft voorts dat bij mutatie-draagsters die na borstkanker opgevolgd werden het stadium van de contralaterale borsttumor bij diagnose meestal gunstig was (Tis/T1 bij 87%, okselklier-negatief in 79%). In laatstgenoemde studie was de 10-jaarsoverleving in de RRCM- en de surveillance-groep respectievelijk 89% en 82%, en na 15 jaar 86% en 74%, HR 0,49 (95%CI 0,29-0,82, aangepast voor RRSO). In een additionele analyse, waarbij de follow-up start 2 jaar na de primaire borstkankerdiagnose (uitsluiting van patiënten in de surveillance groep die overlijden <2 jaar na primaire diagnose) wordt de HR minder scherp (0,55, 95%CI 0,32-0,95) wat aangeeft dat de resultaten beïnvloed worden door de studiedesign/analysemethode, hetgeen ook bij de andere studies aan de orde is. Voorts kan de gevonden overlevingswinst in deze studie niet volledig verklaard worden door het voorkomen van overlijden ten gevolge van contralaterale borstkanker, wat ondersteunt dat de uitkomst na borstkanker mede wordt bepaald door de kenmerken en prognose van de primaire borstkanker.

#### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat het risico op een ipsilaterale nieuwe primaire borstkanker bij aangetoonde <i>BRCA1/2</i> mutatie na borstsparende therapie iets verhoogd is.</p> <p>Er zijn onvoldoende aanwijzingen voor een verhoogd risico op een recidief bij aangetoonde <i>BRCA1/2</i> mutatie na borstsparende therapie.</p> <p>Er zijn geen aanwijzingen dat borstsparende therapie versus mastectomie bij aangetoonde <i>BRCA1/2</i> mutatie een negatief effect heeft op de overleving.</p> <p>B      Liebens 2007, Kirova 2010, Pierce 2010, Drooger 2015</p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Een borstkankerpatiënte met aangetoonde <i>BRCA1/2</i> mutatie heeft een verhoogd risico op contralaterale borstkanker.</p> <p>Risicoreducerende mastectomie resulteert in een significante reductie van een</p>

	tweede primaire borstkanker, meestal contralateraal.
B	Domchek 2010, Metcalfe 2013, Evans 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015

<b>Niveau 2</b>	De overleving in de eerste paar jaar na diagnose wordt in belangrijke mate bepaald door de prognose van de primaire borstkanker.
	Er zijn aanwijzingen dat een risicoreducerende contralaterale mastectomie bij stadium I-II borstkankerpatiënten met aangetoonde <i>BRCA1/2</i> mutatie leidt tot overlevingswinst.
B	Metcalfe 2013, Evans 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015

**Overwegingen:**

Bij de afweging van het type locoregionale behandeling dient er rekening gehouden te worden met het feit dat de uiteindelijke overleving bij een borstkankerpatiënte mede bepaald wordt door de prognose van de actuele en/of eerdere borstkanker. Er mag geen afbreuk gedaan worden aan de optimale oncologische behandeling (bijvoorbeeld indicatie voor loco(regionale) radiotherapie kan een borstreconstructie op dat moment onwenselijk/technisch onmogelijk maken).

In geval van een met spoed aangetoonde erfelijke aanleg bij de diagnose borstkanker zijn de afwegingen voor optimale behandeling en eventuele RR(C)M complex, en is multidisciplinair overleg belangrijk om tot een gewogen advies voor de individuele patiënte te komen. Bij voorkeur zijn minimaal een mamma-chirurg, radiotherapeut, internist-oncoloog, radioloog, patholoog, plastisch chirurg, en klinisch geneticus bij deze besluitvorming betrokken.

Het is wenselijk om in dit geval de patiënte te verwijzen naar een oncologisch specialist van een polikliniek familiale tumoren voor een 'oncologisch' advies op maat, waar een genoemd team beschikbaar is, en het geïndiceerde multidisciplinair overleg in aanwezigheid van alle deskundigen op dit terrein kan plaatsvinden, en patiënte hierover geïnformeerd wordt.

**Beleid bij kans op ovarium/tubacarcinoom****Aanbevelingen:****Deze module is in 2017 gereviseerd**

Screening op ovarium/tubacarcinoom bij BRCA 1/2 mutatiedraagsters wordt niet geadviseerd.

Een RisicoReducerende Salpingo-Ovariëctomie (RRSO) wordt aan BRCA1/2 mutatiedraagsters geadviseerd ter preventie van ovariumcarcinoom.

Vrouwen met een BRCA 1/2 mutatie dienen te worden geïnformeerd dat het onduidelijk is in hoeverre een RRSO het risico op borstkanker verlaagt.

**Literatuurbespreking:**

Het beleid bij BRCA1/2-mutatiedraagsters in verband met de verhoogde kans op ovarium/tubacarcinoom is beschreven in de richtlijn [Erfelijk en familiair ovariumcarcinoom](#). Reguliere screening op ovarium/tubacarcinoom is niet effectief gebleken voor vroege detectie en wordt niet meer geadviseerd.

**Risico op borstkanker na (risico-reducerende salpingo-ovariëctomie) RRSO**

In 2009 publiceerde Rebbeck een meta-analyse waaruit bleek dat een ovariëctomie bij BRCA1/2-mutatiedraagsters een significante halvering gaf van het borstkankerrisico, wat bevestigd werd in latere studies van Domcheck (2010), Finkelman (2012) en Kotsopoulos (2012). Fakkert (2012) en Mavaddat (2013) vonden geen risicoreductie voor alle BRCA1/2-mutatiedraagsters, maar wel in subgroepanalyses voor BRCA2-mutatiedraagsters [Fakkert 2012] en BRCA1/2-mutatiedraagsters in geval van ovariëctomie < 45 jaar [Mavaddat 2013]. Heemskerk-Gerritsen (2015A) en Kotsopoulos (2016) pasten meer geavanceerde biascorrectie en analysemethodes toe en vonden geen beschermend effect van



ovariëctomie op de incidentie van een eerste primaire borstkanker in alle BRCA1-/BRCA2-mutatiedraagsters.

Een beschermend effect van ovariëctomie op een tweede primaire borstkanker (contralateraal) is in het verleden gerapporteerd door onder andere Metcalfe (2011) en Mavaddat (2013), maar werd niet gezien bij toepassing van geavanceerde biascorrectie en analysemethodes [Basu 2015].

De in het verleden waargenomen gunstige effecten ten aanzien van de kans op borstkanker na RRSO zijn mogelijk minder gunstig dan tot nu toe verondersteld en betreffen mogelijks bepaalde subgroepen die echter niet aan te geven zijn.

### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	Het is onduidelijk wat het effect van Risico Reducerende Salpingo Ovariëctomie (RRSO) is bij <i>BRCA1/2</i> mutatie-draagsters op het risico op borstkanker, dit betreft zowel primaire als contralaterale borstkanker.
	B Rebbeck 2009; Heemskerk-Gerritsen 2015B, Fakkert 2012, Mavaddat 2013, Basu 2015 Chai 2015, Kotsopoulos 2016

## Screening buiten het bevolkingsonderzoek

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

*Screening buiten het BOB is zeker geïndiceerd bij:*

- Vrouwen die draagster zijn van een mutatie in *BRCA1/2* of zij die 50% kans hebben op draagsterschap.
- Vrouwen die draagster zijn van een mutatie in *PTEN, TP53, STK11, CDH1, CHEK2, ATM, NF1* of *PALB2*.
- Thorax-/okselbestraling voor het 40e levensjaar in de voorgeschiedenis.

Screening wordt geadviseerd bij een familiair matig of sterk verhoogd risico (zie eerder).

*Overige adviezen:*

- Na preventieve mastectomie is screening met als eindpunt vroegdetectie primaire borstkanker niet meer geïndiceerd.
- Screening na DCIS of borstkanker in de voorgeschiedenis staat beschreven in de module nazorg.

*Hoe te screenen buiten het bevolkingsonderzoek (BOB)?*

Controleschema's voor vrouwen zonder borstkanker in de voorgeschiedenis maar met een verhoogd risico op borstkanker.

### Familiair matig verhoogd risico (>20% en <30%)

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
40 - 50	Nee	Jaarlijks	Nee
50 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

# Screening met MRI enkel in studieverband.

### Familiair sterk verhoogd risico (>30%):

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
35 - 60	Jaarlijks	Jaarlijks	Nee
60 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee

> 75 Nee Nee Nee

#Screening met MRI enkel in studieverband.

### BRCA1-mutatiedraagsters of zij die 50% kans hebben op BRCA1-draagsterschap

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI
25 - 40	Jaarlijks	Nee	Jaarlijks
40 - 60	Jaarlijks	Eens per twee jaar	Jaarlijks
60 - 75	Jaarlijks	Jaarlijks*	Nee*
> 75	Nee	Nee	Nee

\* In geval van heterogeen dens of zeer dens fibroglandulair weefsel (ACR 3 of 4) wordt alternerend mammografie en MRI (als jaarlijkse beeldvorming) geadviseerd.

- **BRCA2-mutatiedraagsters of zij die 50% kans hebben op BRCA2-draagsterschap**
- **PTEN-mutatiedraagsters**
- **STK11-mutatiedraagsters**
- **Draagsters van c.7271T>G mutatie in ATM**

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI
25 - 30	Jaarlijks	Nee	Jaarlijks
30 - 60	Jaarlijks	Jaarlijks	Jaarlijks
60 - 75	Jaarlijks	Jaarlijks*	Nee*
> 75	Nee	Nee	Nee

\* In geval van heterogeen dens of zeer dens fibroglandulair weefsel (ACR 3 of 4) wordt alternerend mammografie en MRI (als jaarlijkse beeldvorming) geadviseerd.

### CDH1-mutatiedraagsters en PALB2-mutatiedraagsters

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI
30 - 60	Jaarlijks	Jaarlijks	Jaarlijks
60 - 75	Jaarlijks	Jaarlijks *	Nee*
> 75	Nee	Nee	Nee

\* In geval van heterogeen dens of zeer dens fibroglandulair weefsel (ACR 3 of 4) wordt alternerend mammografie en MRI (als jaarlijkse beeldvorming) geadviseerd.

### TP53-mutatiedraagsters

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI
20/25 - 60	Jaarlijks	geen consensus #	Jaarlijks
60 - 75	Jaarlijks	Jaarlijks	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

\* Screening bij TP53 vindt bij voorkeur in studieverband plaats in een nationaal expertisecentrum

# Er is geen consensus over het verrichten van een mammografie (vanaf 30 jaar) in combinatie met MRI of alleen MRI

### CHEK2-mutatiedraagsters en familiair voorkomen van borstkanker

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
35 - 60	Jaarlijks	Jaarlijks	Nee
60 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

\* indien zonder duidelijk familiair voorkomen van borstkanker het risico op borstkanker >20% en <30% wordt ingeschat wordt screening conform familiair matig verhoogd risico geadviseerd (zie boven)

# Screening met MRI enkel in studieverband.

### NF1-mutatiedraagsters

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
----------	------------------	-------------	------



35 - 50	Jaarlijks	Jaarlijks	Nee
50 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

# Screening met MRI enkel in studieverband.

#### ATM-mutatiedraagsters (behoudens c.7271T>G mutatie)

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI#
40 - 50	Jaarlijks	Jaarlijks	Nee
50 - 75	Nee	Eens per twee jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

# Screening met MRI enkel in studieverband.

#### Overige adviezen

- De werkgroep is van mening dat screening bij mutatie draagsters bij voorkeur door een multidisciplinair team met expertise over erfelijke borstkanker dient te worden uitgevoerd.
- Een LTR op borstkanker van >40% kan voorkomen bij zeldzame tumorsyndromen, zie voor het overige beleid bij de specifieke aandoening ook de betreffende richtlijn.
- Het screeningsbeleid bij atypische benigne borstafwijkingen staat in de betreffende module(s) beschreven.
- Screening na DCIS of borstkanker in de voorgeschiedenis staat beschreven in de module nazorg.
- Screening na thorax-/okselbestraling ten gevolge van kinderkanker is afhankelijk van de stralingsdosis en staat beschreven in de skion richtlijn [follow-up na kinderkanker](#) (deel 1: [boekje met aanbevelingen](#) en deel 2: [achtergrond](#)).

Voor de meest recente aanbevelingen wordt verwezen naar de website van [BETER](#) ([www.beternahodgkin.nl](http://www.beternahodgkin.nl))

Het volgende screeningsschema [Dekker 2015] geldt voor vrouwen **na een hoge dosis thorax/okselbestraling < 40 jaar** dat gepaard gaat met een zeer sterk verhoogd risico op borstkanker en waarbij de bestraling 8 jaar of langer geleden is:

Leeftijd	Klinisch contact	Mammografie	MRI
25 - 30	Jaarlijks	Nee	Jaarlijks
30 - 60	Jaarlijks	Jaarlijks	Jaarlijks
60 - 70	Eens per 2 jaar	Eens per 2 jaar	Nee
70 - 75	Nee	Eens per 2 jaar via BOB	Nee
> 75	Nee	Nee	Nee

Onderstaande beide flowcharts zijn opgesteld om als hulpmiddel te gebruiken bij het bepalen van het verdere beleid bij familiale belasting.

#### Familieanamnese bij mogelijk verhoogd risico op borstkanker

Voor het afnemen van de familieanamnese is ten minste informatie over 1e- en 2e-graads verwanten in zowel de paternale als de maternale tak nodig. Belangrijke vragen betreffen het voorkomen van borstkanker, bilaterale borstkanker, en andere tumoren (in de zelfde tak van) de familie, in het bijzonder ovariumcarcinoom, tubacarcinoom en prostaatacarcinoom. Voor elke tumor is ook de leeftijd van diagnose relevant.

De hoogte van het risico op borstkanker wordt geschat aan de hand van het aantal 1e-, 2e- en eventueel 3e-graads familieleden met borstkanker en ovariumcarcinoom en de leeftijd waarop bij hen de diagnose werd gesteld.

Het eventuele screeningsadvies voor gezonde vrouwelijke familieleden wordt bepaald door een combinatie van hun geschatte lifetime risico op borstkanker en hun actuele leeftijd (zie flowchart 1). Alle aangedane verwanten in de flowchart zijn aan dezelfde zijde van de familie (of matернаal of paternaal) en zijn familie van de adviesvrager.

Een **vrouw** zonder borstkanker in de voorgeschiedenis, komt voor screening buiten het BOB en/of verwijzing naar de klinische genetica in aanmerking als zij voldoet aan ten minste één van de kenmerken uit flowchart 1: Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica en indicaties voor screening buiten het BOB.

Het is mogelijk dat bij gebruik van [flowchart 1](#) (gezien vanuit een gezonde vrouw of man) er onterecht niet aan verwijs criterium wordt voldaan omdat niet alle aangedane familieleden eerste graadsverwant zijn van de betreffende persoon. Bij onduidelijkheid kan [flowchart 2](#) gebruikt worden waarbij vanuit een aangedaan familielid beredeneerd wordt of er reden is voor verwijzing.

Een **vrouw met borstkanker en/of ovarium/tubacarcinoom\*** of een **man met borstkanker en/of prostaatacarcinoom** komt voor verwijzing naar de klinische genetica in aanmerking als zij/hij voldoet aan ten minste één van de kenmerken uit [flowchart 2](#): Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica. Eerstegraads verwanten:

- vader, moeder, dochters, zoons, broers, zussen.

Tweedegraads verwanten

- grootouders, kleinkinderen, ooms en tantes, kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzussen

Derdegraads verwanten

- overgrootouders, achterkleinkinderen, oudooms en oudtantes, kinderen van ooms en tantes.

Wees alert op combinatie borstkanker in de familie en Joodse/ Asjkenazi voorouders. Vrouwen met Joodse/Asjkenazi voorouders hebben een 5-10 maal grotere kans om draagster van een *BRCA1/2* mutatie te zijn.

## Literatuurbespreking:

### Inleiding

Er is gekozen om de risico's op borstkanker weer te geven door middel van LTR's. Het risico voor een Nederlandse vrouw om tussen 0 en 75-jarige leeftijd borstkanker te krijgen is ongeveer 10% (9,94; [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl), cohort 2005-2009). In Nederland is de ondergrens voor indicatie screening buiten het BOB een LTR van 20%. Deze ondergrens berust echter niet op wetenschappelijk bewijs, noch zijn er gegevens over de (kosten)effectiviteit van deze benadering. Wel is deze grenswaarde vergelijkbaar met internationale richtlijnen [NICE 2013, NCCN guideline breast cancer 2016].

In deze module wordt op de volgende onderwerpen ingegaan:

1. de start- en eindleeftijd van screening met mammografie buiten het BOB,
2. de waarde van periodiek borstzelfonderzoek en klinisch borstonderzoek,
3. criteria voor verwijzing naar klinische genetica

Voor beleid bij atypische benigne borstafwijkingen: atypische (ductale of lobulaire) hyperplasie, flat epithelial atypia, LCIS, papillaire laesies, complex sclerosende laesies (radial scars) en phylloïdestumor wordt verwezen naar de betreffende module(s) elders in de richtlijn.

### Overwegingen voor de start- en eindleeftijd van screening buiten het bevolkingsonderzoek (BOB)

Verhoogd risico op basis van familiale belasting

Er wordt voor het screeningsbeleid bij een verhoogd risico op borstkanker een indeling in twee risicocategorieën gebruikt indien geen mutatie is aangetoond. De risicoinfschatting geschiedt vervolgens op basis van familieanamnese.

- matig verhoogd risico (geschat LTR 20-30%) met extra controles buiten BOB van 40-50 jaar
- sterk verhoogd risico (geschat LTR 30-40%) met extra controles buiten BOB van 35-60 jaar

Mutatiedraagsterschap

*BRCA1/2 mutatie draagsters*

In 2012 adviseerde de richtlijn voor BRCA1/2 mutatie draagsters screening met MRI vanaf 25 tot 60 jaar, mammografie vanaf 30 tot 60 jaar, en vanaf 60 tot 75 jaar eens per twee jaar mammografie. In geval van een BRCA1/2 mutatie is het reparatiemechanisme van dubbelstrengs DNA breuken inadequaet. Ioniserende straling (zowel hoge dosis therapeutische als lage dosis diagnostische straling) kan leiden tot dergelijke DNA schade. BRCA1/2 mutatie draagsters hebben daardoor een verhoogde gevoeligheid voor ioniserende straling en een verhoogde kans op stralingsgeïnduceerde borstkanker [Powell 2003, Pijpe 2012]. Volgens de stralingsrisico modellen van Preston is dit effect groter naarmate de vrouw jonger is [Preston 2002, 7e Biological Effects of Ionizing Radiation Committee (BEIR VII) 2006]. Daarnaast is de sensitiviteit van mammografie, zeker bij BRCA1-mutatie draagsters, laag. In een retrospectieve multicenter studie bij BRCA1-mutatie draagsters bleek bovendien dat bij screening met MRI en mammografie slechts 2% van de tumoren alleen met mammografie werden ontdekt [Obdeijn 2014]. In een meta-analyse van zes prospectieve screeningstrials bleek dit 3,9% [Phi 2016]. Hierdoor staat de waarde van mammografie en de leeftijd waarop gestart moet worden met mammografie (naast MRI) ter discussie.

Voor BRCA1-mutatie draagsters is een modelmatige analyse uitgevoerd waarbij het huidige screeningsprotocol (jaarlijks MRI en mammografie) vergeleken wordt met een protocol waarbij naast het jaarlijks MRI onderzoek, de mammografie uitgesteld wordt tot het 40e jaar [Obdeijn 2016]. De risico's van stralingsgeïnduceerde borstkanker en borstkankersterfte werden geschat met behulp van stralingsrisicomodellen en de kosteneffectiviteitsanalyse werd gedaan door middel van [MISCAN](#). Uitstel van mammografie tot het 40e jaar liet slechts een geringe stijging zien in borstkankersterfte terwijl de sterfte door stralingsgeïnduceerde borstkanker met 50% afnam. Het netto effect van screening met mammografie tussen het 30e en 39e jaar bleek zeer gering of zelfs negatief. In de bovengenoemde meta-analyse [Phi 2016] bleek de toegevoegde waarde van mammografie als al met MRI wordt gescreend voor BRCA2-mutatie draagsters hoger dan bij BRCA1-mutatie draagsters: 12,6% van de tumoren werd alleen met mammografie ontdekt.

De richtlijn van 2012 adviseerde om BRCA1/2 mutatie draagsters ouder dan 60 jaar eens per twee jaar te screenen met behulp van mammografie. Saadatmand (2014) heeft bij BRCA1/2-mutatie draagsters die borstkanker kregen op 60 jaar of oudere leeftijd het tumorstadium vergeleken tussen vrouwen die jaarlijks en die iedere twee jaar mammografie ondergingen. Bij vrouwen die eens per twee jaar met mammografie gescreend werden, werd 53% van de tumoren geclassificeerd als ongunstig versus bij 21% van de vrouwen die een jaarlijkse mammografie ondergingen. Een ongunstig stadium werd gedefinieerd als  $\geq T2$ , N+ of M+ op het moment van detectie. Ook voor BRCA1/2-mutatie draagsters van 60 jaar en ouder lijkt dus jaarlijkse screening geïndiceerd. Deze screening zou kunnen bestaan uit continuering van het schema van vrouwen jonger dan 60 jaar, een jaarlijks mammogram of jaarlijkse beeldvorming middels altemerend mammografie en MRI. Vanwege het ontbreken van studies is niet mogelijk om een uitspraak te doen over het meest kosteneffectieve protocol.

**De waarde van periodiek borstzelfonderzoek en klinisch borstonderzoek****Periodiek borstzelfonderzoek**

Periodiek borstzelfonderzoek als screeningsmethode wordt ook bij aangetoonde mutaties niet aanbevolen als methode om sterfte aan borstkanker te verminderen. Kennis van het eigen lichaam kan echter wel een belangrijke functie hebben bij het herkennen van afwijkingen in de borst(en).

**Klinisch borstonderzoek**

Er is weinig literatuur over de meerwaarde van klinisch borstonderzoek als screeningsmiddel (met als eindpunt detectie borstkanker) voor vrouwen met een familiale belasting die buiten het bevolkingsonderzoek worden gecontroleerd. Voorts is de beschikbare literatuur erg heterogeen (en derhalve niet goed vergelijkbaar). In de systematische review van Roeke (2014) wordt gevonden dat de meerwaarde van klinisch borstonderzoek, als er ook beeldvorming met MRI plaatsvindt, niet aanwezig of minimaal is. Echter, als alleen met mammografie wordt gescreend dan heeft klinisch borstonderzoek wel meerwaarde ten aanzien van de detectie van borstkanker [Provencher 2016].

Het klinisch borstonderzoek kan plaats vinden tijdens het polikliniekbezoek, wat een gelegenheid is om met de gescreende vrouwen contact te hebben. Behalve het klinisch borstonderzoek en de uitslag van het beeldvormend onderzoek, waarbij eventueel overleg met de radioloog mogelijk is over aanvullend onderzoek, kunnen bij het polibezoek ook andere zaken zoals genetisch onderzoek van ongeteste personen/dochters, anticonceptie (voor de desbetreffende persoon, alsook voor kinderen), kinderwens, ontwikkelingen in de familie (op het gebied van kanker), terugkoppeling veranderende inzichten, moment

verwijzing naar gynaecoloog en dergelijke aan de orde komen. Dit klinische contact is daarom ook waardevol voor vrouwen die met MRI worden gescreend.

### Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica en indicaties voor screening buiten het BOB

Bij verwijzing naar de klinische genetica wordt een risico-inschatting gemaakt op grond van anamnese en uitgebreide familieanamnese. Daaruit kan een indicatie voor DNA-diagnostiek volgen. Als er onvoldoende reden is voor DNA-diagnostiek worden eventuele controleadviezen voor adviesvrager en naaste familieleden gebaseerd op de familiale risicoschatting. Psychosociale begeleiding maakt desgewenst onderdeel uit van het traject. De communicatie van de genetische uitslagen naar de familieleden verdient speciale aandacht.

#### DNA-diagnostiek

In het algemeen wordt een DNA-onderzoek aangeboden als de detectiekans op een mutatie voldoende hoog wordt ingeschat (meer dan 5%). Deze detectiekans is afhankelijk van de persoonlijke voorgeschiedenis en de familiale belasting (leeftijd van diagnose borstkanker, optreden bilaterale borstkanker, al dan niet triple negatieve borstkanker, aantal aangedane verwanten, zie ook flowchart). DNA-diagnostiek wordt in principe aangevraagd door de klinisch geneticus. De reden voor dit beleid is de klinische en genetische heterogeniteit van veel tumorsyndromen, de psychosociale belasting die gepaard gaat met erfelijkheidsonderzoek en het begeleiden van familieonderzoek indien een aanleg gevonden is.

#### Triple negatieve borstkanker

Triple negatieve borstkanker (TNBK: ER-/PR-/HER2Neu-) komt voor bij 15-20% van alle borstkankerpatiënten en komt vaker voor bij BRCA-mutatiedraagsters. Er is onderzocht of TNBK (en de diagnoseleeftijd) als enige factor voldoende reden is voor verwijzing naar de klinische genetica en voor DNA diagnostiek.

Er zijn 12 studies die in ongeselecteerde cohorten van TNBK patiënten beschrijven wat de detectiekans op een BRCA-mutatie is [Gonzalez-Angulo 2011, Hartman 2011, Fostira 2012, Meyer 2012, Pern 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Palomba 2014, Sharma 2014, Couch 2015, Muendlein 2015]. De grootte van de cohorten varieert van 30 tot 1.824 patiënten en de kans op detectie van een BRCA-mutatie varieert in deze cohorten van 9 tot 19%. De kans op detectie van een BRCA-mutatie varieert bij een diagnoseleeftijd beneden de 50 jaar tussen 13-28% [Gonzalez-Angulo 2011, Hartman 2011, Fostira 2012, Meyer 2012, Pern 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Sharma 2014, Couch 2015] en bij een diagnoseleeftijd beneden de 60 jaar tussen 11-21% [Fostira 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Sharma 2014, Couch 2015].

### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	Bij <i>BRCA1</i> -mutatiedraagsters die jaarlijks met MRI worden gescreend, heeft additionele jaarlijkse screening met mammografie van 30 tot 40 jaar slechts een zeer gering positief of zelfs negatief effect op de borstkankersterfte (afhankelijk van het gebruikte risicomodel).  B      Obdeijn 2016
<b>Niveau 1</b>	Het percentage borstkankers dat alleen met mammografie wordt ontdekt bij <i>BRCA1</i> - mutatiedraagsters, als ook met MRI wordt gescreend, is zeer laag.  A1      Phi 2016 B      Obdeijn 2014
<b>Niveau 3</b>	Bij <i>BRCA1/2</i> -mutatiedraagsters van 60 jaar en ouder is jaarlijkse controle (in plaats van eens per twee jaar) geïndiceerd  C      Saadatmand 2014

### Overwegingen:

#### BRCA1/2

De werkgroep adviseert om bij BRCA1-mutatiedraagsters, naast jaarlijkse screening met MRI, screening met mammografie te beginnen vanaf het 40e jaar en om dit vervolgens iedere twee jaar te doen om de gevallen van DCIS die alleen zichtbaar worden als kalk op het mammogram niet te missen. In vergelijking met jaarlijkse mammografie wordt de stralenbelasting op deze manier met 50% gereduceerd.

BRCA2-mutatiedraagsters hebben eveneens een verhoogde gevoeligheid voor ioniserende straling, maar voor deze vrouwen is nog niet duidelijk wat de toegevoegde waarde van mammografie is ten opzichte van de MRI scan. De vraag is of DCIS - dat bij BRCA2-mutatiedraagsters duidelijk meer voorkomt dan bij BRCA1-mutatiedraagsters [Phi 2016] - door een jaarlijkse MRI, van huidige kwaliteit, voldoende gedetecteerd wordt of dat additionele jaarlijkse screening met mammografie alsnog geïndiceerd blijft.

#### Overige syndromen

Zeldzame syndromen, zoals Li-Fraumeni syndroom (TP53), PTEN Hamartoom Tumor syndroom ([PTEN richtlijn](#)), Peutz-Jeghers (STK11) syndroom en erfelijk diffuus maagcarcinoom (CDH1) gaan gepaard met een LTR op borstkanker van 40-80%. Voor deze vrouwen wordt nagenoeg een vergelijkbaar screeningschema geadviseerd als voor BRCA1/2-mutatiedraagsters. Er is geen consensus over de plaats van onderzoek met mammografie bij het Li-Fraumeni syndroom (Voor verdere info zie de website van de [VKGN](#)). Door de kleine groepen vrouwen zijn er geen gegevens bekend over de effectiviteit van deze screeningschema's.

Het heeft de voorkeur de surveillance van de hoog-risico vrouwen zoals BRCA1/2-mutatiedraagsters, mutatie draagsters van een ander borstkankerpre-dispositiegeen en/of vrouwen uit families met een zeldzaam syndroom met een verhoogd risico op borstkanker te concentreren op poliklinieken familiale tumoren in universitaire ziekenhuizen/expertise centra, mede om de participatie aan wetenschappelijk onderzoek en kennisvergroting te bevorderen. Hoewel dit voor surveillance niet is aangetoond, kan centralisatie voor laag-volume zorg leiden tot kwalitatief betere zorg. Er zijn aanwijzingen dat centralisatie van oncologische zorg leidt tot een betere overleving [Van den Einden 2012].

#### Overige aandachtspunten

Bij premenopauzale vrouwen moet gestreefd worden naar vervaardigen van een MRI tussen de 5e en de 15e cyclusdag.

## Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Onderstaande beide flowcharts zijn opgesteld om als hulpmiddel te gebruiken bij het bepalen van het verdere beleid bij familiale belasting.

#### *Familieanamnese bij mogelijk verhoogd risico op borstkanker*

Voor het afnemen van de familieanamnese is ten minste informatie over 1e- en 2e-graads verwanten in zowel de paternale als de maternale tak nodig. Belangrijke vragen betreffen het voorkomen van borstkanker, bilaterale borstkanker, en andere tumoren (in de zelfde tak van) de familie, in het bijzonder ovariumcarcinoom, tubacarcinoom en prostaatcarcinoom. Voor elke tumor is ook de leeftijd van diagnose relevant.

De hoogte van het risico op borstkanker wordt geschat aan de hand van het aantal 1e-, 2e- en eventueel 3e-graads familieleden met borstkanker en ovariumcarcinoom en de leeftijd waarop bij hen de diagnose werd gesteld.

Het eventuele screeningsadvies voor gezonde vrouwelijke familieleden wordt bepaald door een combinatie van hun geschatte lifetime risico op borstkanker en hun actuele leeftijd (zie flowchart 1). Alle aangedane verwanten in de flowchart zijn aan dezelfde zijde van de familie (of matернаal of paternaal) en zijn familie van de adviesvrager.

Een **vrouw** zonder borstkanker in de voorgeschiedenis, komt voor screening buiten het BOB en/of verwijzing naar de klinische genetica in aanmerking als zij voldoet aan ten minste één van de kenmerken uit flowchart 1: Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica en indicaties voor screening buiten het BOB.

Het is mogelijk dat bij gebruik van [flowchart 1](#) (gezien vanuit een gezonde vrouw of man) er onterecht niet aan verwijs criterium wordt voldaan omdat niet alle aangedane familieleden eerste graadsverwant zijn van de betreffende persoon. Bij onduidelijkheid kan [flowchart 2](#) gebruikt worden waarbij vanuit een aangedaan familielid beredeneerd wordt of er reden is voor verwijzing.

Een **vrouw met borstkanker en/of ovarium/tubacarcinoom\*** of een **man met borstkanker en/of prostaatacarcinoom** komt voor verwijzing naar de klinische genetica in aanmerking als zij/hij voldoet aan ten minste één van de kenmerken uit [flowchart 2](#): Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica. Eerstegraads verwanten:

- vader, moeder, dochters, zoons, broers, zussen.

Tweedegraads verwanten

- grootouders, kleinkinderen, ooms en tantes, kinderen van broers en zussen, halfbroers en halfzussen

Derdegraads verwanten

- overgrootouders, achterkleinkinderen, oudooms en oudtantes, kinderen van ooms en tantes.

Wees alert op combinatie borstkanker in de familie en Joodse/Asjkenazi voorouders. Vrouwen met Joodse/Asjkenazi voorouders hebben een 5-10 maal grotere kans om draagster van een *BRCA1/2* mutatie te zijn.

### Literatuurbespreking:

#### Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica en indicaties voor screening buiten het BOB

Bij verwijzing naar de klinische genetica wordt een risico-inschatting gemaakt op grond van anamnese en uitgebreide familieanamnese. Daaruit kan een indicatie voor DNA-diagnostiek volgen. Als er onvoldoende reden is voor DNA-diagnostiek worden eventuele controleadviezen voor adviesvrager en naaste familieleden gebaseerd op de familiale risicoschatting. Psychosociale begeleiding maakt desgewenst onderdeel uit van het traject. De communicatie van de genetische uitslagen naar de familieleden verdient speciale aandacht.

#### DNA-diagnostiek

In het algemeen wordt een DNA-onderzoek aangeboden als de detectiekans op een mutatie voldoende hoog wordt ingeschat (meer dan 5%). Deze detectiekans is afhankelijk van de persoonlijke voorgeschiedenis en de familiale belasting (leeftijd van diagnose borstkanker, optreden bilaterale borstkanker, al dan niet triple negatieve borstkanker, aantal aangedane verwanten, zie ook flowchart). DNA-diagnostiek wordt in principe aangevraagd door de klinisch geneticus. De reden voor dit beleid is de klinische en genetische heterogeniteit van veel tumorsyndromen, de psychosociale belasting die gepaard gaat met erfelijkheidsonderzoek en het begeleiden van familieonderzoek indien een aanleg gevonden is.

#### Triple negatieve borstkanker

Triple negatieve borstkanker (TNBK: ER-/PR-/HER2Neu-) komt voor bij 15-20% van alle borstkankerpatiënten en komt vaker voor bij *BRCA*-mutatiedraagsters. Er is onderzocht of TNBK (en de diagnoseleeftijd) als enige factor voldoende reden is voor verwijzing naar de klinische genetica en voor DNA diagnostiek.

Er zijn 12 studies die in ongeselecteerde cohorten van TNBK patiënten beschrijven wat de detectiekans op een *BRCA*-mutatie is [Gonzalez-Angulo 2011, Hartman 2011, Fostira 2012, Meyer 2012, Pern 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Palomba 2014, Sharma 2014, Couch 2015, Muendlein 2015]. De grootte van de cohorten varieert van 30 tot 1.824 patiënten en de kans op detectie van een

BRCA-mutatie varieert in deze cohorten van 9 tot 19%. De kans op detectie van een BRCA-mutatie varieert bij een diagnoseleeftijd beneden de 50 jaar tussen 13-28% [Gonzalez-Angulo 2011, Hartman 2011, Fostira 2012, Meyer 2012, Pern 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Sharma 2014, Couch 2015] en bij een diagnoseleeftijd beneden de 60 jaar tussen 11-21% [Fostira 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Sharma 2014, Couch 2015].

### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	Bij triple negatieve borstkanker <60 jaar is de kans op detectie van een BRCA1/2-mutatie >10%.
	B Fostira 2012, Robertson 2012, Rummel 2013, Wong-Brown 2015, Sharma 2014, Couch 2015

### Overwegingen:

Bij indicatie voor verwijzing bij TNBK <60 jaar neemt het aantal verwijzingen naar klinische genetica summier toe, met gemiddeld 56 per centrum per jaar. Deze toename is gebaseerd op basis van de geschatte borstkankerincidentie van 4.188 vrouwen met diagnoseleeftijd 40-60 jaar, waarvan 15% TNBK hebben (n=628), minus 20% (reeds doorverwezen wegens positieve familieanamnese). Dan worden dus 503 vrouwen extra per jaar verwezen, 56 per centrum ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl), incidentie 2015).

Uit de verschillende studies is niet steeds duidelijk welke grens voor ER/PR positiviteit (>1%, dan wel >9%) is gebruikt. Uit de publicatie van Sanford (2015) blijkt dat de mutatiedetectiekans niet significant verschillend is bij de TNBK groep ongeacht de gebruikte grens (<1% versus 1-9%). In Nederland is het gebruikelijk om voor de ER/PR status 10% als afkapwaarde aan te houden (zie ook hoofdstuk [pathologie](#)).



# Diagnostiek

## Literatuurbespreking: Deze module is in revisie.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de volgende onderdelen:

- Klinische aspecten
- Beeldvormende diagnostiek
- Preoperatieve stadiering

## Klinische aspecten

### Aanbevelingen:

De werkgroep volgt de verwijscriteria naar afdeling radiologie of mammapoli beschreven in de [NHG Standaard 2016](#).

De huisarts verwijst naar een mammateam of mammapoli als sprake is van door klinisch borstonderzoek geobjectiveerde symptomatologie:

- Aanwijzingen voor maligniteit
- Lokale palpabele afwijking met verdacht mammogram
- Persisterende klachten (3 maanden) met niet-verdacht mammogram:
  - ◆ Lokale palpabele afwijking
  - ◆ Een door de vrouw gevoeld knobbeltje
- Lokale pijn of gevoeligheid in één borst
- bruine of bloederige tepeluitvloed

De huisarts kan volstaan met verwijzing naar een afdeling Radiologie voor beeldvormende diagnostiek:

- Gelokaliseerde palpabele afwijking zonder aanwijzingen voor maligniteit
- Een door de vrouw gevoeld knobbeltje zonder aanwijzingen voor maligniteit
- Gelokaliseerde pijn of gevoeligheid in één borst zonder aanwijzingen voor maligniteit
- Diffuus knobbelig klierweefsel met klachten van mastopathie

Tepeluitvloed die niet bruin of bloederig is en diffuse pijnklachten in de borsten zijn bij afwezigheid van afwijkingen bij klinisch borstonderzoek geen indicatie voor beeldvormende diagnostiek.

Mastopathie is geen radiologische diagnose.

### Literatuurbespreking:

Vrouwen met borstklachten wenden zich in de eerste plaats tot de huisarts. Deze dient elke klacht te laten volgen door een gerichte anamnese en klinisch borstonderzoek. Gezien het frequent voorkomen van familiale belasting voor mammacarcinoom dient bij iedere vrouw gevraagd te worden naar mogelijk maternaal of paternaal voorkomen van mammacarcinoom. Bij verder handelen, speelt naast de aard van de klachten ook de leeftijd van de vrouw een rol. De urgentie voor verder onderzoek en verwijzing is daarom bij oudere vrouwen groter dan bij jongere vrouwen. Op grond van de aard van de klachten kan rubricering in één van de volgende categorieën plaatsvinden, waaruit verder handelen volgt:

Lokale klachten of afwijkingen



- Bij aanwijzingen voor maligniteit (onregelmatige of slecht afgrensbare tumor, tumor die vastzit aan de huid en/of onderlaag, schilfering of eczeem van de tepel (en niet alleen de tepelhof), huid- en/of tepelintrekking, regionale lymfklierzwellings, non-puerperale mastitis die niet vlot geneest): verwijs direct naar een mammapoli.
- Bij lokale palpabele afwijking zonder aanwijzingen voor maligniteit en leeftijd van 30 jaar of ouder: mammogram. Bij jonge vrouwen echografie, tenzij de afwijking verdwenen is in een andere fase van de cyclus.
  - ◆ Bij verdachte uitslag: verwijs naar de mammapoli.
  - ◆ Bij gunstige uitslag: controle na 3 maanden. Bij nog aanwezige palpabele afwijking of toename in grootte: verwijs naar mammapoli.
- De vrouw voelt een knobbeltje, de huisarts niet: controleer na 2 weken. Als de vrouw iets blijft voelen: verricht alsnog mammografie (bij vrouwen jonger dan 30 jaar echografie). Bij aanhoudende klachten: verwijs naar mammapoli.
- Bij lokale pijn of gevoeligheid in één borst: controleer na 2 weken en bij aanhoudende klachten na 3 maanden; bij persisterende klachten: verricht mammografie. Bij aanhoudende pijnklachten 3 maanden na een negatieve uitslag van het mammogram: verwijs naar mammapoli.

#### Diffuse klachten of afwijkingen

- Diffuus knobbelig borstweefsel (vaak zijn er ook pijnklachten) wijst meestal op mastopathie. Vast, dicht, knobbelig borstklierweefsel kan een carcinoom maskeren en is daarom een indicatie voor een mammogram. Blijf waakzaam bij vrouwen met mammografisch dicht klierweefsel en herhaal bij nieuwe klachten het mammogram.
- Diffuus gevoelige of pijnlijke borsten zonder afwijkingen bij lichamelijk onderzoek vormen geen indicatie voor een mammogram.

#### Tepeluitvloed

- Denk bij bruine of bloederige tepeluitvloed aan een maligniteit. Een andere oorzaak kan een melkgangfistel zijn met een fistelopening op de rand van de tepelhof. Verwijs naar een mammapoli bij tepeluitvloed omdat mammografie onvoldoende houvast geeft.
- Enkel- of dubbelzijdige, melkachtige of heldere tepeluitvloed geeft geen reden om te denken aan mammacarcinoom en vormt geen indicatie voor mammografie of verwijzing.

Als een vrouw zich presenteert met nieuwe klachten is een recent mammogram zonder afwijkingen (BOB of anderszins) geen reden om van de geformuleerde richtlijnen af te wijken.

Indien aanvullend beeldvormend onderzoek geïndiceerd is, dient dit bij vrouwen ouder dan 30 jaar te bestaan uit mammografie, zo nodig aangevuld met echografie. Bij vrouwen jonger dan 30 jaar is echografie het onderzoek van keuze vanwege de geringe positief voorspellende waarde van mammografie bij deze groep. Uiteraard is mammografische evaluatie wel geïndiceerd als het echografisch onderzoek onvoldoende verklaring biedt. De huisarts geeft bij de aanvraag van beeldvormend onderzoek adequate informatie aan de radioloog over de indicatie (volgens de bovengenoemde rubricering), de zijdigheid, aard en lokalisatie van bij klinisch borstsonderzoek gevonden afwijkingen, en gegevens van belang uit de anamnese (familiaire belasting, doorgemaakte mastitis, eerdere mammachirurgie, etc.).

#### Overwegingen:

Mastopathie is een verzamelbegrip van diverse klachten en aandoeningen van een of beide borsten zowel bij mannen als bij vrouwen. De hier gebruikte definitie luidt: vast, korrelig en hobbelig borstweefsel, gevoelig bij palpatie en soms spontaan pijnlijk, bij vrouwen vooral premenstrueel. Daarnaast kan sprake zijn van niet-cyclische klachten of pijn in de thoraxwand. In deze definitie zijn zowel palpatoire bevindingen als klachten van de patiënt betrokken. Begrippen als mastalgie, mastodynie en fibrocysteuze ziekte worden soms gehanteerd, maar geven slechts een deel van het probleem weer [Knuistingh Neven, 2007].

Bij mastopathie kunnen de volgende histologische veranderingen worden gezien: fibrocysteuze veranderingen, adenositis, scleroserende adenositis en epitheelproliferatie. Bij mammografie blijkt, dat bij het optreden van mastopathische klachten niet altijd sprake is van dens klierweefsel, maar er kan sprake zijn van micro- of macrocysten, van een korrelige of meer grillige klierstructuur, al dan niet in combinatie met dens klierweefsel, microcalcificaties en kalkmelk. Echografie is een goede aanvulling in geval van cysten,

over de sensitiviteit van MRI verschillen de resultaten van de nog beperkte studieresultaten, mede omdat in de diverse studies wel wordt gecorreleerd met densiteit, maar niet met het klinische beeld [Boyd, 2006; Kriege, 2006; Warren 2002].

Patiënten met mastopathische klachten en goed te onderzoeken borsten met weinig dens klierweefsel op het mammogram kunnen worden gerustgesteld. Bij patiënten die zich presenteren met recidiverende klachten, met persisterende knobbeligheid en dens klierweefsel is waakzaamheid geboden (zie boven), mede gezien het extra risico op mammacarcinoom bij dens klierweefsel [McCormack, 2006; Boyd, 2010].

Een valkuil is de palpabele, maar niet erg verontrustende afwijking die in tweede instantie toch maligne blijkt te zijn. Er bestaat een risico, dat de controle niet goed genoeg geregeld is. De afspraak om over 3 maanden terug te komen is de gezamenlijke verantwoordelijkheid van de patiënte en de arts. De arts moet de patiënte op dit punt expliciet instrueren.

## Mammografie en echografie

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in revisie.

#### *Indicaties mammografie:*

- Screening binnen het kader van het BOB
- Screening in verband met verhoogd risico
- In het kader van symptomatologie (bij vrouwen en mannen > 30 jaar)
- In het kader van metastasen van een onbekende primaire maligniteit: alleen als er klinisch of pathologisch aanwijzingen zijn voor maligniteit.

#### *Indicaties echografie:*

- Onderzoek van eerste keuze bij jonge (< 30 jaar) symptomatische vrouwen (en eventueel mannen)
- Onderzoek van eerste keuze bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een mammografisch gevonden massa
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een palpabele afwijking die op mammografie dubieus of occult is
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een niet-palpabele bevinding op mammografie
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een met MRI gevonden incidentele laesie
- Ten behoeve van echogeleide punctie of biopsie

### Literatuurbespreking:

De prevalentie van mammacarcinoom bij een patiënte met een palpabele afwijking ligt tussen 9-11%. Ze varieert sterk met de leeftijd: kleiner dan 1% bij vrouwen jonger dan 40 jaar, 9% bij vrouwen tussen 41 en 55 jaar en 37% bij vrouwen van 55 jaar en ouder [Kerlikowske, 2003].

Bij symptomatische vrouwen is de mammografie de basis van de beeldvorming. Als hiermee het symptoom onvoldoende kan worden verklaard (negatief mammogram) is aanvullend onderzoek middels echografie geïndiceerd. De sensitiviteit van diagnostische mammografie bedroeg in een grote retrospectieve studie die meer dan 40.000 mammografieën omvatte, gemiddeld 85,5% bij een specificiteit van 87,7% [Barlow, 2002]. De sensitiviteit was hoger, naarmate het mammaeefsel minder dens was en als er een oud mammogram ter vergelijking aanwezig was. Als de patiënte zelf een palpabele afwijking had geconstateerd, steeg de sensitiviteit; echter de specificiteit nam af. Een hoge leeftijd was geassocieerd met een hogere positief voorspellende waarde, terwijl in de jongere leeftijdsgroepen vaker aanvullend echografie geïndiceerd werd geacht. In deze studie kon de sensitiviteit van de mammografie separaat van de echografie niet goed worden bepaald. Uit een aantal kleinere studies, waarbij dit wel mogelijk was, lag de bijdrage van de echografie aan een maligne diagnose tussen de 6,5–14% [Zonderland, 1999; Flobbe,

2003; Moss, 1999]. De Sydney Breast Imaging Accuracy Study toont aan dat kennis van de voorafgaand aan de echografie gemaakte mammografie de diagnostische accuratesse verbetert [Irwig, 2006]. De relatie tussen sensitiviteit en specificiteit tussen mammografie, echografie en leeftijd is in deze studie weliswaar niet lineair, maar de echografie levert duidelijk meer op bij vrouwen jonger dan 45 jaar.

Een klein indicatiegebied voor mammografie is de aanwezigheid van metastasen van een onbekende primaire tumor. Door afwezigheid van grote series bestaat geen evidence over juiste keuze van diagnostiek. In de Richtlijn Primaire Tumor Onbekend [NVVP, 2011] en in de NICE Guideline 104 (2010) wordt de aanbeveling gedaan, dat beeldvormend onderzoek van afzonderlijke orgaansystemen moet worden aangevraagd op geleide van de resultaten van de pathologie (en immunohistochemie) en als er klinisch aanwijzingen voor zijn. Hiervan is zeker wel sprake bij axillaire lymfkliermetastasen van een adenocarcinoom. Als het mammogram hierbij negatief is, moet aanvullend MRI worden overwogen.

De triple diagnostiek is nog steeds de pijler onder de diagnose maligniteit [Houssami, 2003; Houssami, 2005; Chuo, 2003], maar dit is aan het veranderen bij palpabele afwijkingen die niet verdacht zijn voor maligniteit. Er is een toenemend aantal studies, waarin de negatief voorspellende waarde van een negatief mammogram en een negatief echogram zó hoog is, dat aanvullende punctie niet (meer) geïndiceerd wordt gevonden.

In vier studies, waarin een follow-up termijn van ten minste 2 jaar in acht werd genomen, varieerde de negatief voorspellende waarde van 97,3-100% [Dennis, 2001; Moy, 2002; Shetty, 2002; Soo, 2003]. Echografie heeft ook een hoge negatief voorspellende waarde als exclusief aanvullend diagnosticum bij palpabele afwijkingen die niet verdacht zijn voor maligniteit [Cid, 2004; Whitehouse, 2001]. De auteurs van bovengenoemde studies, ook zij die een positief voorspellende waarde van 100% bereikten blijven zich evenwel bewust van het gevaar van een vertraging bij de diagnose van een ten onrechte gemist carcinoom en bevelen in vrijwel alle studies ook klinische nazorg aan.

De verbetering van de beeldkwaliteit van hoge resolutie echografie heeft geleid tot een aantal studies naar de waarde van echografie bij microkalk. Ondanks het feit, dat met name polymorfe, maligne microkalk kan worden herkend, heeft dit geen meerwaarde in het diagnostische proces [Gufler, 2000; Yang, 2004].

## Conclusies:

Niveau 1	De prevalentie van maligniteit bij palpabele afwijkingen is hoog, gemiddeld 9-11%. Deze prevalentie is afhankelijk van de leeftijd. De sensitiviteit van de mammografie neemt toe met de leeftijd en de aanwezigheid van oude foto's.
	A1 [Kerlikowske, 2003] A2 [Barlow, 2002]

Niveau 1	De negatief voorspellende waarde van een normaal mammogram en echogram bij een klinisch onverdachte palpabele afwijking is hoog: 97,3–100%.
	A1 [Kerlikowske, 2003] A2 [Dennis, 2001; Moy, 2002; Shetty, 2002; Soo, 2003]

## Overwegingen:

Het mammografisch onderzoek bij symptomatische patiënten moet ten minste bestaan uit opnamen in twee richtingen, craniocaudaal en medio-latero-oblique, zo nodig aangevuld met lokale compressieopnamen of vergrotingsopnamen van het symptomatische gebied. De identificatie van de afwijking kan worden vergemakkelijkt door opnamen met (loodkorrel) markering. De indicaties hiervoor worden gesteld door de radioloog.

Aanvullend echografisch onderzoek dient direct aansluitend aan het mammogram te worden uitgevoerd. Het moet worden uitgevoerd door een radioloog, die ook kennis heeft genomen van de bevindingen op

mammografie. Het symptomatische gebied dient te worden onderzocht in twee richtingen. In het gebied rondom de mamilla levert het scanvlak radiair ten opzichte van de tepel vaak aanvullende informatie op. De transducerpositie moet aangegeven worden op de afbeelding.

Echografie is het onderzoek van eerste keuze bij vrouwen jonger dan 30 jaar, maar ook bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven. De reden hiervoor is het dense klierweefsel, niet de stralingsbelasting. Als er een mammografie-indicatie is, dient deze aansluitend uitgevoerd te worden. Screeningsonderzoeken kunnen bij deze groep vrouwen beter worden uitgesteld tot enkele maanden na de partus of beëindiging borstvoeding.

Additionele technieken, zoals kleurenDoppler, contrastechografie en elastografie hebben bij kleine groepen een meerwaarde, waarbij de operator-dependency echter van groot belang is. Dat deze ontwikkelingen niet op grote schaal geïmplementeerd worden heeft ook te maken met de lage drempel om een biopsie te verrichten.

De communicatie tussen de radioloog en de vrouw dient te verlopen zoals beschreven in de WGBO: de WGBO verplicht de radioloog als hulpverlener de vrouw informatie te verschaffen over de resultaten van het onderzoek, maar hij hoeft geen directe en definitieve uitslag te geven (Burgerlijk Wetboek, 1994). De radioloog kan de uitslag in algemene termen geven; in geval van slecht nieuws kan hij aangeven dat de aanvragende arts de vrouw nader zal inlichten, aangezien deze een beter overzicht heeft van alle gegevens.

## Verslaglegging

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

*Uitvoering en verslaglegging mammografie en echografie:*

- Indien na een echografie bij jonge vrouwen, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven een mammografie geïndiceerd is, dient dit direct aansluitend te worden uitgevoerd.
- In het radiologische verslag dient een verband gelegd te worden tussen de klinische bevindingen en de geïntegreerde radiologische bevindingen.
- Als meerdere beeldvormende technieken tijdens één bezoek zijn toegepast, dient een geïntegreerd verslag te worden gemaakt, waarbij het onderzoek met de hoogste verdenking op maligniteit de doorslag geeft.
- Het verslag dient te worden afgesloten met een conclusie en een advies, waarbij de BI-RADS classificatie moet worden toegekend.

### *BI-RADS 3*

- Het toekennen van de eindcategorie BI-RADS 3, waarschijnlijk benigne, is voorbehouden aan die groep van afwijkingen, waarvan de radioloog denkt aan benigniteit, d.w.z. de kans op maligniteit is kleiner dan 2%.
- De wijze waarop met een BI-RADS 3 afwijking wordt omgegaan kan verschillen en is afhankelijk van de mogelijkheden m.b.t. punctie, maar ook van de wens van de patiënte en de voorkeur van de radioloog. Op grond hiervan dient een keuze gemaakt te worden tussen een punctie of een controle op korte termijn (6 maanden). Bij het beeld van een fibroadenoom volstaat eenmalige controle over 6 maanden, bij microcalcificaties wordt een controle over 6 maanden aanbevolen, gevolgd door controle na 12 maanden en 24 maanden.
- Bij een BI-RADS 3 afwijking bij een patiënte, die verwezen is door het BOB dient zoveel mogelijk gekozen te worden voor punctie, zodat de patiënte bij een benigne uitslag direct kan worden terugverwezen naar het BOB.
- Aanvullend MRI bij BI-RADS 3 afwijkingen als alternatief voor controle of biopsie wordt niet geadviseerd.

### *BI-RADS 4 en 5*

De wijze waarop met een BI-RADS 4 en 5 afwijking wordt omgegaan is uniform: er dient materiaal voor pathologisch onderzoek te worden verkregen. Bij BI-RADS 4 afwijkingen kan bij uitzondering voor een tussentijdse controle na 6 maanden worden gekozen, na afweging van de risico's door het mammateam.

## Literatuurbespreking:

Bij onderstaande tekst werd gebruik gemaakt van Kerlikowske (2003), drie interobserverstudies met screeningspopulaties [Caplan, 1999; Lehman, 2002; Monticciolo, 2004], drie studies met geselecteerde afwijkingen op mammografie en echografie [Berg, 2002; Lazarus, 2006; Burnside 2007] en de BI-RADS atlas.

BI-RADS is ontwikkeld door het American College of Radiologists [ACR, 2003]. Het systeem bestaat sinds 1994 en bestaat thans uit een atlas, waarin gestandaardiseerde terminologie wordt behandeld ten behoeve van een gestandaardiseerd samengesteld verslag, met als doel door zijn uniformiteit de intercollegiale communicatie te verbeteren en het aantal fouten te verminderen. Voor wat betreft de mammografie en de echografie zijn de criteria, waaruit de eindcategorieën voortvloeien, gebaseerd op publicaties over de diagnostische waarde van deze criteria en kunnen derhalve als evidence-based worden beschouwd. Aanvankelijk werd de toepassing van het systeem beperkt door interobservervariatie, deze nam af naarmate het systeem meer gemeengoed werd. De Nederlandse Vereniging voor Radiologie heeft als interne indicator bij de kwaliteitsvisiteatie opgenomen het percentage mammografieverslagen waarin een BI-RADS classificatie is vermeld [NVvR, 2007].

### Het verslag

Een goede verslaglegging begint bij een goede aanvraag. Deze dient informatie te bevatten over de klacht of de symptomatologie, het risicoprofiel en de voorgeschiedenis alsmede het klinisch borstonderzoek (zie Klinische aspecten).

Als meer dan één type onderzoek in één zitting wordt uitgevoerd dienen deze in één verslag met één conclusie te worden beschreven, omdat dit de duidelijkheid ten goede komt.

Een verslag dient beknopt te zijn en de door BI-RADS vastgestelde structuur te hebben:

- Vermelding van de indicatie van het onderzoek;
- Beschrijving van de samenstelling van het mammaweefsel op semi-kwantitatieve wijze (niet: zeer goed, goed, matig, slecht):
  - ◆ ACR 1 De mamma bestaat vrijwel volledig uit vetweefsel (< 25% klierweefsel);
  - ◆ ACR 2 Er zijn verspreid velden fibroglandulair weefsel (25-50% klierweefsel);
  - ◆ ACR 3 Heterogeen verspreide velden fibroglandulair weefsel (51-75% klierweefsel);
  - ◆ ACR 4 Zeer densus klierweefsel (> 75% klierweefsel);
- Beschrijving van nieuwe bevinding of verandering ten opzichte van vorige onderzoeken, inclusief grootte en lokalisatie. Correlatie met de symptomatologie;
- Concluderende beschrijving gevolgd door een BI-RADS eindcategorie, die de mate van verdenking weergeeft, en indien geïndiceerd aanbevelingen ten aanzien van controle of aanvullende diagnostiek.

### Eindcategorieën BI-RADS classificatie en toelichting

Als zowel mammografie als echografie is verricht, dient een geïntegreerd verslag te worden gemaakt, waarbij het onderzoek met de hoogste verdenking op maligniteit de doorslag geeft voor wat betreft de BI-RADS-eindcategorie.

Let wel: de aanwezigheid van zeer densus klierweefsel heeft geen invloed op de BI-RADS eindcategorie. In de eindcategorie dient de radioloog zich uit te spreken over de mate waarin een afwijking radiologisch verdacht is voor maligniteit, ongeacht de densiteit of de beoordeelbaarheid van het klierweefsel.

#### *BI-RADS 0 (Onvolledig onderzoek)*

Additionele beeldvorming is geïndiceerd. Hieronder kan bijvoorbeeld worden verstaan een vergrotingsopname, echografie of vergelijking met eerdere onderzoeken, die niet voorhanden zijn. Veel mammografische onderzoeken in de screening, die voor doorverwijzing in aanmerking komen, behoren tot deze categorie. Op de radiologieafdelingen dient deze categorie als een voorlopige uitslag te worden toegepast en dient zo snel mogelijk gestreefd te worden naar completering.

#### *BI-RADS 1 en 2 (Normaal en eenduidig benigne)*

Het onderscheid tussen BI-RADS 1 en 2 is enigszins artificieel, maar kan helpen in de discussie met de

behandelend arts over een bevinding op het mammogram met radiologisch benigne kenmerken, bijvoorbeeld een benigne verkalking of een oliecyste. Echografisch typische BI-RADS 2 afwijkingen zijn cysten en solide afwijkingen met benigne kenmerken, stabiel in de tijd. Als sprake is van status na een chirurgische ingreep, bijvoorbeeld mammasparende therapie, mammareductie en mamma-augmentatie, wordt ook voor de BI-RADS 2 categorie gekozen.

Het percentage maligniteiten in deze categorieën hoort zeer klein te zijn, maar zal nooit nul zijn, omdat foutnegatieve bevindingen onvermijdelijk zijn.

### *BI-RADS 3 (Waarschijnlijk benigne)*

Deze eindcategorie is voorbehouden aan afwijkingen op het mammogram of het echogram, waarbij de radioloog de kans op maligniteit zo laag inschat (< 2%), dat het verantwoord wordt geacht te volstaan met controleonderzoek. Meestal gaat het om afwijkingen met benigne aspect, waarbij geen vergelijkingsmateriaal voorhanden is, zoals (echografisch) solide afwijkingen met ronde, ovale of gelobde contouren, (mammografisch) scherp begrensde laesies, kleine groepjes ronde of ovale microcalcificaties of focale asymmetrie van het klierweefsel.

De wijze waarop met een BI-RADS 3 afwijking wordt omgegaan wijkt in Nederland af van de aanbevelingen van de ACR (2003), door verschil in organisatiestructuur. De werkgroep is van mening, dat naast controle ook gekozen kan worden voor biopsie. Als gekozen wordt voor controle, dan is controle eerder dan na 6 maanden over het algemeen niet zinvol [Graf, 2004; Vizcaino, 2001]. Na 6 maanden kan worden geadviseerd nog een controle na 12 en 24 maanden uit te voeren. Ook hier staat de radioloog voor een keuze: de duur van de controle kan worden aangepast aan de leeftijd van de patiënt en het type laesie: bij een jonge vrouw met een klein, typisch fibroadenoom kan worden volstaan met een eenmalige controle na 6 maanden, bij een oudere vrouw met een groepje waarschijnlijk benigne microcalcificaties kan worden gekozen voor een volledig controle tot 24 maanden. Als de laesie in de loop van de tijd stabiel blijft, kan de eindclassificatie worden omgezet in BI-RADS 2 (benigne).

Het belangrijkste nadeel van een controleadvies is de kans, dat de patiënte dit advies niet opvolgt. In diverse studies was hiervan sprake bij 16-18% [Varas, 2002; Zonderland, 2004].

Als gekozen wordt voor biopsie (cytologische punctie of naaldbiopsie) en het materiaal is representatief en correlerend met de beeldvorming (bijv. fibroadenoom), dan is de diagnostiek afgerond en is controle niet meer noodzakelijk.

De keuze tussen controle of biopsie is afhankelijk van de technische mogelijkheden voor biopsie, de wens van de patiënte en de voorkeur van de radioloog. Op grond van de thans beschikbare literatuur zijn er onvoldoende aanwijzingen voor een toegevoegde waarde van MRI [AHRQ, 2006; Peters, 2008], zie Beeldvormende diagnostiek bij siliconenprothese.

### *BI-RADS 4 (Waarschijnlijk maligne)*

Als aan een afwijking de eindclassificatie BI-RADS 4 wordt toegekend, mag er rekening mee worden gehouden, dat de afwijking toch benigne is. De kans op maligniteit kan binnen deze categorie sterk variëren, van 2-95%, daarom kan optioneel gebruik gemaakt worden van subclassificaties, namelijk:

- BI-RADS 4a (lage verdenking),
- BI-RADS 4b (intermediaire verdenking) en
- BI-RADS 4c (verdacht, maar niet klassiek).

Deze verfijning is van belang bij microcalcificaties en niet-eenduidig benigne biopsieresultaten, zie Beleid bij een benigne dan wel niet eenduidig benigne afwijking. Microcalcificaties kunnen volgens BI-RADS worden onderverdeeld in rond en puntvormig, kalkmelk, amorf, grof heterogeen, fijn pleomorf, fijn lineair en vertakkend. Deze volgorde komt overeen met een oplopend maligniteitsrisico. Ook het distributiepatroon, diffuus verspreid, regionaal, geclusterd, lineair of in een segment gerangschikt, kan een rol spelen bij de bepaling van het maligniteitsrisico. Burnside (2007) heeft in een retrospectieve studie van 115 biopten een goede correlatie beschreven tussen de morfologie van microcalcificaties en de risico-inschatting op maligniteit. De amorfe en grof heterogene microcalcificaties waren minder vaak geassocieerd met maligniteit (7 resp. 13%) dan fijn pleomorfe en fijn lineair/vertakkende microcalcificaties (29 resp. 53%).

De essentie van het toekennen van een BI-RADS 4 is, dat weefsel voor pathologisch onderzoek dient te worden verkregen, dat moet worden gecorreleerd met het radiologisch beeld. Er mag niet worden volstaan met een tussentijdse controle, tenzij hiertoe met goede argumenten door het mammateam is besloten.

### *BI-RADS 5 (Zeer verdacht voor maligniteit)*

Deze categorie wordt toegekend aan een afwijking, met hoge verdenking maligniteit, de kans is 95% of

meer. Vaak zijn er secundaire maligniteitskenmerken. Als het verkregen pathologisch materiaal toch een benigne uitslag laat zien, moet binnen het mammateam worden overlegd of sprake kan zijn van sample error.

#### BI-RADS 6 (Pathologisch bewezen)

In toenemende mate worden patiënten met grote tumoren of locoregionaal uitgebreide ziekte pre-operatief behandeld met neoadjuvante chemotherapie of radiotherapie. Het effect ervan wordt o.a. met beeldvorming gecontroleerd. Voor deze groep is deze categorie in het leven geroepen, omdat als gevolg van de therapie de typische afwijkingen kunnen verdwijnen, terwijl zich nog maligne weefsel in de mamma kan bevinden. Deze categorie is dus niet bestemd voor beeldvorming van de reeds geopereerde mamma.

Tabel 1. Eindcategorieën BI-RADS diagnostische mammografie en echografie

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig onderzoek: additionele beeldvorming geïndiceerd en/of noodzakelijke vergelijking met eerdere onderzoeken.
1	Normaal, geen commentaar.
2	Eenduidig benigne bevinding, bijvoorbeeld een cyste, een bekend of verkalkt fibroadenoom of postoperatieve status.
3	Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is, maar wil dit bevestigd zien door middel van een controle op korte termijn (6 maanden) of door middel van een punctie.
4	Waarschijnlijk maligne, verdachte laesie: 4a. lage verdenking, maligniteit kan niet worden uitgesloten, 4b. intermediaire verdenking op maligniteit, 4c. matige verdenking, het beeld is niet klassiek.
5	Zeer verdacht voor maligniteit.
6	Pathologisch bewezen maligniteit.

#### Conclusies:

Niveau 1	Voor een goede kwaliteit van mammazorg is een heldere en systematische verslaglegging van de radiologische onderzoeken onontbeerlijk. Het routinematig toekennen van de BI-RADS eindcategorieën doet de interobserver en intraobservervariabiliteit afnemen.
A1	[ACR, 2003]
A2	[Caplan, 1999; Lehman, 2002; Monticciolo, 2004]

#### Overwegingen:

Een aparte groep vormen de patiënten die vanuit het BOB zijn verwezen voor het natraject. Ze hebben (meestal) geen symptomen, maar een afwijking op het screeningsmammogram. De wijze waarop hiermee moet worden omgegaan staat beschreven in Indicatie voor spoed DNA-diagnostiek. Bij een meerderheid kan met behulp van mammografie en echografie de verwijzingsindicatie worden verklaard en een definitieve, diagnostische BI-RADS eindcategorie worden toegekend. Bij een klein deel wordt de bevinding niet teruggevonden, of kan slechts worden geïdentificeerd als fibroglandulair weefsel. Dan kan een BI-RADS 1 worden toegekend en kan patiënte onmiddellijk retour BOB. In een enkel geval, bijvoorbeeld bij een focale asymmetrie kan een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) worden toegekend en een controle over 6 maanden worden geadviseerd, waarna retour BOB. Omdat het hier asymptomatische vrouwen uit de algemene populatie betreft met lage verdenking op maligniteit, is ook bij deze groep een MRI niet

geïndiceerd.

Tussen de uitvoering van het onderzoek en de verslaglegging mogen niet meer dan twee werkdagen liggen. Ook het opragen van elders vervaardigde mammografieën mag verslaglegging niet vertragen, eventueel kan een op een later tijdstip uitgevoerde vergelijking in een addendum worden vermeld. Het toekennen van een BI-RADS eindcategorie 0 mag alleen worden toegepast als de vergelijking met oude foto's absoluut noodzakelijk is voor de conclusie. Het verdient overweging om per radiologieafdeling te streven naar een sluitend systeem ten aanzien van elders opgevraagde foto's en controle adviezen. Verder is een advies van een radioloog niet bindend, al verdient het aanbeveling een multidisciplinair besluit tot beleidswijziging ook in een addendum vast te leggen. Tenslotte blijft het van belang, onverwachte bevindingen ook mondeling met de aanvrager te bespreken.

## Fibroadenoom

### **Aanbevelingen: Deze module is in revisie.**

De echografische diagnose passend bij fibroadenoom mag alleen worden gesteld als sprake is van een homogene, solide massa met scherpe begrenzingen, ovale vorm en oriëntatie parallel aan de huid.

Als het echografisch beeld past bij fibroadenoom is sprake van een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne), kan er gekozen worden tussen controle na 6 maanden of een (cytologische of histologische) punctie.

Bij multipale fibroadenomen volstaat punctie van een van de laesies (vaak de grootste) in combinatie met een controle van 6 maanden van de overige laesies.

Er hoeft geen onderscheid gemaakt te worden tussen palpabele en niet-palpabele fibroadenomen.

Laesies die niet alle typische kenmerken hebben van een fibroadenoom, moeten altijd geclassificeerd worden als BI-RADS 4 (verdachte laesie). Optioneel kan gekozen worden voor de BI-RADS categorie 4a (lage verdenking, maligniteit kan niet worden uitgesloten).

Van deze laesies moet (cytologische of histologische) punctie worden verricht. Hiertoe behoren de beelden van fibroadenomen:

- die niet volledig voldoen aan bovenstaande omschrijving.
- die groter zijn dan 3 cm met cysteuze partijen of die per dimensie meer dan 1 cm per 6 maanden gegroeid zijn. Zij kunnen namelijk niet met zekerheid worden onderscheiden van phyllodestumoren.

Bij verdenking op phyllodestumor verdient histologische biopsie de voorkeur. De verdenking dient op het aanvraagformulier te worden vermeld.

### **Literatuurbespreking:**

Volgens de BI-RADS atlas is een homogene, solide massa met scherpe begrenzingen, ovale vorm en horizontale oriëntatie passend bij een fibroadenoom. Skaane (1998) en Stavros (1995) voegen hier aan toe een dun echorijk pseudokapsel. Als het een nieuwe bevinding betreft wordt aan deze laesies de classificatie BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne) toegekend. Bekende, langer bestaande laesies worden geclassificeerd als BI-RADS 2 (benigne).

Anderzijds moet, als niet alle typische kenmerken aanwezig zijn, een BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) worden toegekend, omdat bij de atypische beelden een maligne tumor niet kan worden uitgesloten. Het fibroadenoom is de meest voorkomende tumor bij jonge vrouwen. 72% van 287 palpabele laesies bij vrouwen jonger dan 30 jaar waren fibroadenomen [Vargas, 2005]. Het is ook de meest voorkomende laesie bij meisjes in de puberteit [Kronemer, 2001]. In een screeningspopulatie van 117.729 vrouwen ouder dan



35 jaar ontstonden in 6 jaar 51 fibroadenomen, bij vrouwen tussen 50 en 52 jaar waren dat er 4 [Foxcroft, 1998]. De invloed van hormonale schommelingen is niet geheel duidelijk, maar het is bekend dat fibroadenomen in omvang kunnen fluctueren en tegen de menopauze in regressie treden. Echografie is specifiekere dan mammografie bij het stellen van de radiologische diagnose. Skaane en Stavros bereikten in hun prospectieve studies een bijna 100% accuratesse bij de groep fibroadenomen, die aan alle typische kenmerken voldeden. Uit onderstaand literatuuroverzicht blijkt dat na adequate beeldvormende techniek gekozen kan worden voor controle na 6 maanden of voor een punctie (cytologie of naaldbiopsie) ter bevestiging.

#### Resultaten beeldvormende techniek fibroadenoom

	Materiaal	Follow-up	Maligniteit
Graf 2004	157 BI-RADS 3 laesies, deels palpabel, deels niet-palpabel	Follow-up na 6 maanden tot 2 jaar, naaldbiopsie of excisie	Geen maligniteiten
Apestequia 1997	145 BI-RADS 3 laesies, niet-palpabel	Follow-up na 12 maanden of cytologie	2/145 maligniteiten (1,38%)
Carty 1995	78 fibroadenomen, bevestigd met cytologie	Follow-up tot 5 jaar of excisie	Geen maligniteiten
Dixon 1996	219 fibroadenomen, bevestigd met cytologie	Follow-up tot 2 jaar of excisie	Geen maligniteiten

#### Phyllodestumor

Een fibroadenoom bestaat uit epitheliale en stromale componenten. Snelle groottoename in combinatie met toegenomen celrijkdom van de stromale component, waardoor de tumor heterogener wordt, doet het vermoeden rijzen op een phyllodestumor.

Gordon (2003) vervolgde 1.070 met punctie bevestigde fibroadenomen. Bij 179 laesies werden meerdere keren volumemetingen gedaan. Een groottoename tot 1 cm van alle 3 dimensies in een tijdsverloop van 6 maanden werd in alle leeftijdscategorieën acceptabel geacht. Groottes van meer dan 3 cm en cysteuze componenten pleiten meer voor phyllodestumor. Deze kunnen zeer groot worden, tot 20 cm.

Phyllodestumoren tonen mammografisch en echografisch overlappende kenmerken met fibroadenomen, ook de pathologische kenmerken overlappen [Lieberman, 1996; Yilmaz, 2002]. De diagnose phyllodestumor kan met behulp van een histologisch bipt worden gesteld, maar voor differentiatie tussen benigne en maligne phyllodestumor is excisie noodzakelijk.

#### Multipliciteit

Het beleid bij multipelle fibroadenomen bestaat uit zorgvuldig echografisch onderzoek volgens bovengenoemde criteria van Stavros (1995) en Skaane (1998). Multipelle fibroadenomen worden o.a. beschreven bij cyclosporinegebruik [Son, 2004]. Punctie van een van de laesies (vaak de grootste) in combinatie met een controle van 6 maanden van de overige laesies volstaat.

#### Verwijdering

Excisie van een fibroadenoom wordt niet meer noodzakelijk geacht. Er zijn verschillende percutane methoden ontwikkeld om het fibroadenoom minimaal invasief te verwijderen, mits de locatie zich hiervoor leent en het fibroadenoom niet groter is dan 3 tot 4 cm. Het is hierbij niet per se noodzakelijk dat het fibroadenoom in zijn geheel wordt verwijderd. Zowel regressie als recidief worden beschreven [Grady, 2008]. Cryoablatie bij 64 patiënten met een Follow-up van ten minste 12 maanden (bij 37/64 Follow-up van 2,6 jaar) liet goede resultaten zien bij Kaufman (2004, 2005) evenals percutane echogeleide vacuüm-assisted excisie bij 56 respectievelijk 109 patiënten bij Sperber (2004) en Krainick-Strobel (2007). In deze laatste studie was totale verwijdering mogelijk bij 86%, er was littekenvorming bij 19%. Vergelijking van een groep (n=51) die chirurgische excisie onderging met een groep (n=47) die echogeleide percutane vacuüm-assisted excisie onderging [Wang, 2009] viel uit in het voordeel van de laatste groep, met name door veel betere cosmetische resultaten, ook na het optreden van hematoomvorming.

Het is belangrijk, voorafgaande aan de procedure de diagnose fibroadenoom met zekerheid vast te stellen. In de groep van 76 patiënten van Matthew (2007) bevonden zich 3 patiënten, waarbij na de procedure sprake bleek van een maligniteit. Voorafgaande aan de procedure toonde cytologie bij deze patiënten geen eenduidig benigne diagnose.

**Conclusies:**

Niveau 2	De betrouwbaarheid van de echografie bij de diagnose van het fibroadenoom, dat aan alle typische kenmerken voldoet is zeer hoog. A2 [Stavros, 1995] B [Skaane, 1998]
Niveau 2	Fibroadenomen kunnen fluctueren in grootte. Een groottoename tot 1 cm van alle 3 dimensies over een periode van 6 maanden is niet verontrustend. A2 [Gordon, 2003] C [Dixon, 1996; Carty, 1995]
Niveau 3	Bij een fibroadenoom met een grootte van meer dan 3 cm of bij de aanwezigheid van cysteme partijen kan een phyllodestumor niet worden uitgesloten en is een histologische biopsie noodzakelijk. C [Lieberman, 1996; Yilmaz, 2002]
Niveau 3	Percutane echogeleide vacuum-assisted excisie van een fibroadenoom is een veilige procedure met goed cosmetisch resultaat. De diagnose dient voorafgaande aan de procedure vast te staan. B [Wang, 2009] C [Krainick-Strobel, 2007; Matthew, 2007]

**Overwegingen:**

Het solide karakter van fibroadenomen veroorzaakt meer ongerustheid dan een cysteme afwijking en de angst voor een interpretatiefout en een daaruit voortvloeiende foutnegatieve bevinding is groter. Daarom is het van belang, alleen een BI-RADS 3 toe te kennen aan laesies met alle typische kenmerken van een fibroadenoom. Verder staat echografie bekend als operator-dependend en kunnen de gepubliceerde studies, ook die over percutane verwijdering een geflatteerd beeld geven.

**Siliconenprothesen****Aanbevelingen:**

**Deze module is in revisie.**

Bij vrouwen met siliconenprothesen is geen standaardprocedure voorhanden. De werkgroep is van mening, dat de radioloog samen met de laborant op geleide van consistentie, relatieve grootte en lokalisatie van de prothesen de keuze en de volgorde van de beeldvorming moet bepalen.

*Screening*

Vrouwen met siliconenprothesen tussen 50-75 jaar hebben recht op deelname aan het bevolkingsonderzoek. Alleen als mammografie niet lukt of als het mammogram onbeoordeelbaar is, worden zij verwezen naar de afdeling radiologie van het ziekenhuis. Van de radioloog en de laborant aldaar wordt verwacht, dat zij zich inspannen om aanvullende opnamen te maken, zo nodig kan de radioloog besluiten tot screening met echografie.

Screening met MRI wordt niet aanbevolen.

**Diagnostiek**

In aanwezigheid van symptomatologie mammografie en echografie.

Als mammografie niet lukt, is echografie de procedure van keuze.

**Literatuurbespreking:**

Er zijn geen evidence based richtlijnen of meta-analyses over screening en diagnostiek bij patiënten met siliconenprothesen. De meeste data komen van (langlopende) retrospectieve cohortstudies. Retrospectieve cohortstudies tonen aan dat de incidentie van mamma carcinoom in aanwezigheid van prothesen niet hoger en de survival niet slechter is dan verwacht [Deapen, 2007]. In sommige studies ligt de incidentie zelfs lager. In een Finse studie werden 2.171 vrouwen geïnccludeerd, 30 ontwikkelden mamma carcinoom tegen 33,7 verwachte carcinomen (SIR 0,9. 95%CI 0,6-1,3). In een Deense studie, waarin 2.763 vrouwen met siliconenprothesen werden vergeleken met een controlegroep werden ook minder mamma carcinomen gevonden dan verwacht (SIR 0,7. 95%CI 0,5-1,0). In deze 2 studies waren carcinoomstadium en overleving vergelijkbaar met die van de algemene populatie [Pukkala, 2002; Friis, 2006]. Handel (2007) vergeleek 129 carcinomen bij vrouwen met siliconenprothesen met de algemene populatie en vond meer palpabele afwijkingen, invasieve tumoren, positieve lymfklieren en foutnegatieve mammografieën. De nacontrole bedroeg maximaal 23 jaar, er werd geen overlevingsverschil gevonden. Tumordetectie vond meestal plaats door lichamelijk onderzoek (palpabele afwijking), mammografie was meest betrouwbare beeldvormende techniek, gevolgd door echografie.

**Conclusies:**

Niveau 1	Het is aangetoond, dat in aanwezigheid van prothesen de carcinoomincidentie niet toeneemt, maar gelijk of minder hoog is dan in de algemene populatie. A2 [Deapen, 2007; Pukkala, 2002; Friis, 2006]
Niveau 1	Het is aangetoond, dat carcinoomstadium en overleving bij vrouwen met prothesen vergelijkbaar zijn met stadium en overleving in de algemene populatie. A2 [Deapen, 2007; Pukkala, 2002; Friis, 2006; Handel, 2007]
Niveau 3	Carcinomen bij vrouwen met prothesen worden vaker ontdekt als palpabele afwijkingen, ze zijn vaker invasief met lymfkliermetastasen en foutnegatief mammogram. A2 [Handel, 2007]

**Overwegingen:**

Patiënten met siliconenprothesen vormen een heterogene groep. De mate waarin de prothesen het fibroglandulaire weefsel maskeert wisselt sterk, in het algemeen neemt bij toenemende leeftijd de overprojectie af, door toename van vetweefsel in de mammae. Ook andere factoren spelen een rol bij de mogelijkheid tot het uitvoeren en het beoordelen van een mammogram: kapselvorming, grote prothese in kleine borst en prepectorale localisatie zijn nadelig, maar bij postpectorale localisatie is het uitvoeren en beoordelen doorgaans geen probleem. Ook hier heeft de digitalisering van de mammografie een positieve invloed.

De ruptuurkans van de oude generaties siliconenprothesen (die een bijna vloeibare kern bevatten) is veel groter dan die van de nieuwste prothesen, bestaande uit veel steviger cohesieve gel. Ze zijn door hun meer anatomische vorm beter vervormbaar en comprimeerbaar, dit wordt tijdens het productieproces getest. Ze vertonen een veel lagere ruptuurkans dan de oudere typen: 98% was ruptuurvrij na 5 jaar en

83-85% na 10 jaar [McLaughlin, 2007].

Mammografie wordt algemeen beschouwd als standaardmethode. Bij het bevolkingsonderzoek wordt slechts een minderheid onbeoordeelbaar geacht, zie Bevolkingsonderzoek borstkanker (BOB). Op radiologieafdelingen van ziekenhuizen ligt de verantwoordelijkheid bij de radioloog. Bij het vervaardigen van de mammografie moet deze de laborant aanvullend instrueren: Bij het toepassen van de compressie moet rekening gehouden worden met de consistentie van de prothesen en de plaats van de prothesen (pre- of retropectorale). Er moet worden gestreefd naar opnamen volgens Eklund en naar een extra-projectierichting, bijvoorbeeld mediolateraal [Eklund, 1988].

Echografie is geïndiceerd als aanvulling op mammografie bij palpabele afwijkingen, zowel voor detectie van lekkage als voor massa's. Over echografie als screeningsmiddel bij prothesen zijn geen goede studies verricht. In de 14-centerstudie van Berg [2008] werden geen vrouwen met implantaten geïnccludeerd. Deze studie laat wel zien, dat in individuele gevallen screening met echografie zinvol kan zijn, als screening met mammografie niet lukt, zie Screening met behulp van echografie.

In de Verenigde Staten wordt MRI toegestaan door de FDA als methode om bij asymptomatische lekkage of ruptuur vast te stellen, maar de evidence hiervoor wordt mede door de kwaliteit van de derde generatie prothesen betwijfeld. MRI is wel zeer sensitief om een ruptuur vast te stellen bij symptomatologie [McCarthy, 2008]. MRI als screeningsmiddel bij vrouwen met prothesen en met het risicoprofiel van de algemene populatie wordt niet aanbevolen, omdat er geen aanwijzingen zijn, dat bij optreden van mammacarcinoom hun prognose slechter is.

Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen in de algemene populatie, zie Periodiek borstzelfonderzoek als screeningsmiddel. Echter, omdat bij vrouwen met prothesen de meeste carcinomen worden ontdekt door palpatie kan deze methode hier wel zinvol zijn.

## MRI

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Door middel van MRI met intraveneuze toediening van het Gadolineum kunnen mammacarcinomen in beeld worden gebracht. De pathofysiologie is voornamelijk gebaseerd op angiogenese: er is toename van het aantal vaten en van de permeabiliteit van de vaatwand. Het proces is complex, ook benigne afwijkingen (fibroadenomen) en parenchym kunnen aankleuren [Kuhl, 2000]. De beoordeling van een afwijking is gebaseerd op een combinatie van morfologie, aankleuring en kinetiek van de aankleuring [ACR, 2003]. Binnen de groep aankleurende afwijkingen wordt onderscheid gemaakt tussen:

- focus, puntvormige aankleuring < 5 mm,
- massa, 3-dimensioneel ruimte-innemend proces
- non-mass-like enhancement, aankleurend gebied met een bepaald distributiepatroon, bijvoorbeeld segmentvormig.

De aankleuring hiervan kan in 3 typen worden onderverdeeld:

- Type I: lineair en persisterend in de tijd;
- Type II: plateau, optredend 2-3 minuten na injectie;
- Type III: uitwas van het contrast, optredend 2-3 minuten na injectie.

De techniek is zeer sensitief, maar dit heeft een nadelige invloed op de specificiteit. Een nadeel van de hoge sensitiviteit in combinatie met de lage specificiteit is het optreden van incidentele of toevallige bevindingen: hiervan is sprake als er aankleuring optreedt van een laesie van 5 mm of groter, die op grond van de eerdere uitgevoerde beeldvormende technieken niet werd verwacht, bijvoorbeeld elders in de mamma of contralateraal. Incidentele laesies worden vaker gezien bij jonge vrouwen en in de aanwezigheid van dens klierweefsel. De incidentie hangt af van de studiepopulatie en varieert van 16-41% [Deurloo, 2005; Teifke, 2003]. In de prospectieve studie van Morakkabati-Spitz (2005) werd bij 50 van de 1.003 (5%) patiënten non-masslike enhancement gezien met segmenteel of lineair distributiepatroon. Bij 17 patiënten betreft het DCIS, de positief voorspellende waarde van dit type contrastopname voor DCIS in deze studie bedraagt 34% (17/50) met een specificiteit van 96%.

Correlatie met mammografie en echografie is noodzakelijk om deze laesies nader te karakteriseren. Meestal wordt begonnen met 2nd look echografie. In een serie van 7 retrospectieve cohortstudies was het succespercentage om deze laesies te identificeren 22,5-82% [LaTrenta, 2003; Sim, 2005; Linda, 2008; Demartini, 2009; Meissnitzer, 2009; Destounis, 2009; Abe, 2010]. Als een echografisch correlaat werd gevonden, bedroeg het percentage maligniteiten 28,6-42,8%. Als geen correlaat werd gevonden was dit percentage veel lager: 6,3-20%. De kans op maligniteit was groter bij een massa in vergelijking met non-mass-like enhancement, naarmate de massa groter was, als de laesie zich in de nabijheid van de maligne indextumor bevond en naarmate deze indextumor groter was. Het correlaat heeft vaak een opvallend benigne aspect, met rondo-vale vorm en parallelle oriëntatie, wel vaak met onscherpe begrenzing [Abe, 2010].

Bij aanwezigheid van een echografisch correlaat kan de aard van de laesie worden vastgesteld met echogeleide biopsie. Bij afwezigheid van een echografisch correlaat hangt het beleid af van de indicatie voor de MRI:

#### *Indicatie preoperatieve MRI*

De prospectieve MARGIN-studie [Elshof, 2010] werd uitgevoerd bij 690 vrouwen met PA-bewezen mammacarcinoom en wens tot MST. Zij ondergingen een preoperatieve MRI. De additionele laesies werden onderverdeeld naar locatie, deze onderverdeling is echter arbitrair en specifiek gericht op bepaling chirurgisch beleid: multifocaal (maximale diameter indextumor en additionele laesie 3 cm), multicentrisch (maximale diameter indextumor en additionele laesie groter dan 3 cm) en contralateraal. Alleen van de laatste 2 groepen werd second look echografie verricht. Bij multifocaliteit werd de omvang van de lumpectomie aangepast. Als bij second look echografie geen echografisch correlaat werd gevonden, werd volstaan met controle, omdat deze laesies geclassificeerd werden als BI-RADS 3. De nacontrole bedroeg gemiddeld 58 maanden, waarin geen lokale recidieven of primaire tumoren werden aangetoond. Verondersteld wordt, dat hierbij de radiotherapie en de adjuvante chemotherapie een rol hebben gespeeld. Bij BI-RADS 4 laesies en bij laesies, die beslissend zijn voor het chirurgisch beleid kan hier niet mee worden volstaan en is MRI-geleide biopsie geïndiceerd.

#### *Indicatie screening met MRI*

Hierbij is een striktere work-up geïndiceerd, zie MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom. Als een additionele laesie geclassificeerd wordt als een BI-RADS 3 wordt herhaling van het onderzoek geadviseerd:

Bij menstruerende vrouwen zo mogelijk in een andere fase van de menstruatie, dit kan op zo kort mogelijke termijn. Het klierweefsel kleurt het minste aan tussen dag 7 en dag 20 na de menstruatie [Müller-Schimpfle, 1997; Kuhl, 2000]. Bij niet (meer) menstruerende vrouwen bij controle van de grootte van de laesie is controle na 6 maanden geïndiceerd.

Als een incidentele bevinding non-masslike enhancement betreft kan er verdenking bestaan op DCIS (BI-RADS 4). Indien correlatie met het mammogram geen suspecte MC laat zien zijn er twee mogelijkheden: er wordt direct een MRI-geleide biopsie geadviseerd of er wordt eerst een herhaling van het MRI-onderzoek verricht: bij persisteren van de contrastopname wordt dan alsnog een MRI-geleide biopsie uitgevoerd.

#### *Verslaggeving MRI*

Bij de verslaggeving van een MRI onderzoek zijn ook de BI-RADS eindcategorieën van toepassing, met dien verstande, dat door gebrek aan evidence-based kennis van de voorspellende waarden van de morfologische en kinetische patronen deze classificatie meer intuïtief zal worden toegekend dan bij mammografie en echografie het geval is.

#### *BI-RADS classificatie bij MRI-onderzoek*

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig onderzoek, bijvoorbeeld door bewegingsartefacten of technische onvolkomenheden.
1	Geen afwijkende morfologische bevindingen of aankleuringspatronen.
2	Eenduidig benigne morfologische bevinding met benigne aankleuringspatroon.
3	Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is, maar wil dit gecontroleerd zien, waarbij gekozen kan worden voor:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Herhaling in een andere fase van de cyclus, om het aankleuringspatroon nader te kunnen specificeren.</li> <li>• Herhaling over 6 maanden, om op groottoename te kunnen controleren.</li> <li>• Second look echografie, om echogeleide punctie te kunnen verrichten; als de second look echografie negatief is, zal deze ten minste moeten worden aangevuld met een controle MRI over 6 maanden</li> </ul>
4	Morfologische bevindingen met aankleuringspatroon in combinatie verdacht, maar atypisch. Maligniteit kan niet worden uitgesloten, maar de laesie is niet klassiek. Bij mammografisch of echografisch occulte laesies: MRI-geleide biopsie overwegen.
5	Zeer verdacht voor maligniteit, zowel op basis van de morfologie als aankleuringspatroon. Bij mammografisch of echografisch occulte laesies MRI-geleide biopsie overwegen.
6	Histologisch bewezen maligniteit.

**Conclusies:**

Niveau 1	Als gevolg van de hoge sensitiviteit van MRI, worden bij 16-41% van de onderzoeken onverwachte bevindingen gedaan. Hiervan blijkt 29-43% maligne. A2 [Deurloo, 2005; Teifke, 2003] B [LaTrenta, 2003; Sim, 2005; Linda, 2008; Demartini, 2009; Meissnitzer, 2009; Destounis, 2009; Abe, 2010]
----------	---

Niveau 3	Als geen echografisch correlaat wordt gevonden, is de kans op maligniteit 6,3-20%. B [La Trenta, 2003; Sim, 2005; Linda, 2008; Demartini, 2009; Meissnitzer, 2009; Destounis, 2009; Abe, 2010]
----------	---

Niveau 3	Bij multifocale laesies op een pre-operatief MRI-onderzoek, waarbij de laesie en de index tumor samen een maximale diameter hebben van 3 cm en waarbij geen echografisch correlaat wordt gevonden, is de kans op lokaal recidief na aangepaste, ruimere lumpectomie aanvaardbaar klein. B [Elshof, 2010]
----------	---

Niveau 3	Indien geen echografisch correlaat wordt gevonden van additionele laesies buiten het kwadrant van de indexlaesie op een pre-operatief MRI-onderzoek hoeft het chirurgisch beleid niet te worden aangepast. De kans op recidief is aanvaardbaar klein. B [Elshof, 2010]
----------	---

**Overwegingen:**

De beschikbaarheid van de MRI in Nederland neemt snel toe, maar het onderzoek kan zelden binnen korte termijn worden uitgevoerd, waardoor de tijd voor diagnostische work-up vaak met 1 tot 2 weken wordt verlengd. De toename van het aantal MRI's bij verdenking op mammacarcinoom vereisen aanpassingen van de chirurg en van de radioloog. Er moet meer aandacht worden besteed aan het bespreken van de MRI bevindingen door de radioloog met de chirurg, ook zou deze beschikbaar moeten zijn op de OK. Het aantal locaties, waar men MRI-geleide biopsieën verricht breidt zich gestaag uit, het is belangrijk dat de toegankelijkheid eveneens toeneemt.

## Indicaties

**Aanbevelingen:**  
Deze module is in ontwikkeling

## Andere technieken

**Aanbevelingen:**  
Deze module is in ontwikkeling

## Preoperatieve stadiëring

**Literatuurbespreking:**  
Dit hoofdstuk is onderverdeeld in de modules:

- MRI bij PA-bevestigde borstkanker
- Triagetest voor de SWK-procedure
- PDG-PET-CT bij PA bevestigde borstkanker

## MRI bij PA-bevestigde borstkanker

**Aanbevelingen:**  
Deze module is in revisie.

Uitvoering MRI

- Gestandaardiseerde verslaglegging met vermelding van de BI-RADS eindcategorieën is vereist.
- Incidentele, additionele bevindingen moeten afzonderlijk worden geclassificeerd.
- Een incidentele, additionele bevinding moet worden gecorreleerd met mammografie en (second look) echografie, door middel waarvan PA materiaal kan worden verkregen.
- Als bij een preoperatieve patiënt een ipsilaterale incidentele bevinding aanwezig is (multifocaal of multicentrisch) en er wordt geen echografisch of mammografisch correlaat gevonden, dan kan in het MDO voor een praktische benadering worden gekozen en hoeft het chirurgische beleid niet zonder meer te worden aangepast.
- Voor de overige additionele bevindingen geldt:
  - ◆ Als geen correlaat wordt gevonden en er is sprake van een BI-RADS 3 laesie, dan is herhaling van het MRI onderzoek in een andere fase van de menstruatie of na 6 maanden geïndiceerd.
  - ◆ Als geen correlaat wordt gevonden en er is sprake van een suspect maligne massa (BI-RADS 4 of 5), die het chirurgisch beleid ingrijpend zou kunnen veranderen, dan komt deze in aanmerking voor MRI-geleide biopsie.
  - ◆ Als geen correlaat wordt gevonden en er is sprake van non-mass-like enhancement (BI-RADS 4) die het chirurgisch beleid ingrijpend zou kunnen veranderen, dan komt deze in aanmerking voor MRI-geleide biopsie.
  - ◆ In overige gevallen kan gekozen worden voor eenmalige herhaling van MRI in een andere fase van de cyclus of over 6 maanden, alvorens tot MRI-geleide biopsie over te gaan.

Indicaties voor MRI:

*Screening:*

- Bij vrouwen met zeer sterk verhoogd risico (RR 6-8) is screening met MRI geïndiceerd.
- Er is onvoldoende draagvlak om jaarlijks screening met MRI-onderzoek aan te bevelen bij vrouwen met verhoogd risico zonder genmutatie, anders dan in studieverband.
- Screening met MRI bij vrouwen uit de algemene populatie met hoge densiteit van het mammaweefsel of bij siliconenprothesen wordt niet geadviseerd.

#### *Preoperatieve stadiering:*

- Routinematig pre-operatief MRI wordt niet geadviseerd.
- Pre-operatief MRI wordt geadviseerd bij invasief carcinoom, als de vrouw voor een mammasparende therapie in aanmerking wil komen, en:
  - ◆ er een discrepantie bestaat in omvang bij klinisch, mammografisch, en echografisch onderzoek, of
  - ◆ er sprake is van invasief lobulair carcinoom, tenzij er sprake is van een unifocale massa op een goed beoordeelbaar mammogram.

Deze aanbeveling geldt in het bijzonder voor jonge vrouwen.  
Bij vrouwen ouder dan 70 jaar is de toegevoegde waarde gering.

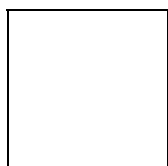
- Pre-operatief MRI wordt geadviseerd bij DCIS, als de vrouw voor een mammasparende therapie in aanmerking wil komen en:
  - ◆ er sprake is van hooggradig DCIS, waarbij onduidelijkheid bestaat over de tumorgrootte;
  - ◆ er sprake is van DCIS met verdenking op (micro)invasie

#### *Differentiatie tussen benigne en maligne afwijkingen/nadere karakterisering:*

- MRI als aanvullende beeldvormende techniek bij een problematisch mammogram of echogram dient terughoudend te worden toegepast. Als op grond van mammografie en echografie een punctie geïndiceerd is, zal deze punctie-indicatie niet door MRI-onderzoek overbodig worden gemaakt.
- MRI als aanvullend diagnosticum bij suspecte afwijkingen aan de postoperatieve mamma of bij positieve okselklieren en mammografisch/echografisch occulte tumor is aan te bevelen.

#### *Effectbepaling bij neoadjuvante chemotherapie*

- MRI als aanvullende beeldvormende techniek wordt geadviseerd om tumorgrootte voor en na neoadjuvante chemotherapie nauwkeurig vast te leggen (tenzij goed met mammografie en echografie te bepalen).



Oncoguide toont beslisbomen voor diagnostiek en behandeling op basis van patiënt- en ziektegegevens. De beslisbomen, ontwikkeld met zorgprofessionals en op basis van de richtlijn, zijn inzichtelijk, bruikbaar en toegankelijk via een app voor tablet en website (niet voor smartphone).

[Bekijk hier de beslisboom in de indicatie voor MRI bij PA-bevestigd mammacarcinoom te bepalen.](#)

#### **Literatuurbespreking:**

Er zijn inmiddels meerdere reviews verschenen over verschillende subonderwerpen. Houssami (2008<sup>455</sup>) heeft aan de hand van 19 studies geëvalueerd hoe vaak extra maligniteit wordt gevonden en wat het effect is van het chirurgisch beleid. Brennan (2009) analyseerde 22 studies om het percentage mammografisch occulte contralaterale maligniteit vast te stellen. Mann ((1), 2008) evalueerde 21 studies om de waarde van MRI bij invasief lobulair carcinoom vast te stellen. Schouten van der Velden (2009) bepaalde de waarde



van MRI bij DCIS door de resultaten van 19 studies te analyseren. Tevens wordt geciteerd uit een aantal cohortstudies.

#### Tumorgrootte, multifocaliteit, multicentriciteit en bilateraliteit

Naast de persoonlijke voorkeur van de patiënt is de grootte van het mammacarcinoom in relatie tot de grootte van de borst richtinggevend voor de primaire behandeling. De grootte kan worden bepaald door middel van klinisch borstsonderzoek, mammografie, echografie en MRI. Berg (2004) heeft prospectief gekeken naar de accuratesse van mammografie, echografie en MRI bij 110 vrouwen bij wie 177 maligne laesies werden gevonden. De extra laesies veranderden het chirurgisch beleid in 30%. Mammografie samen met klinisch onderzoek en MRI was de meest sensitieve combinatie. Echografie na MRI had geen additionele waarde. De sensitiviteit van mammografie was omgekeerd evenredig met de dichtheid van het mammaweefsel en nam af van 100 tot 45% bij zeer dichte klierweefsel. MRI toonde een hogere sensitiviteit dan mammografie en echografie zowel voor invasieve als in situ maligniteit. Toevoeging van MR leidde tot foutpositieve bevindingen en overschatting van tumoruitbreiding in 6%.

In de prospectieve studie van Deurloo (2006), waarin kandidaten voor mammasparende therapie werden geïncludeerd, was MRI significant vaker correct bij het vaststellen van de tumoruitbreiding dan conventionele beeldvorming (90% versus 70%). Dit was met name het geval als er sprake was van een onregelmatige vorm van de tumor op het mammogram, als er een discrepantie was in de uitbreiding, gemeten op mammografie en echografie en bij jongere patiënten. In 13% van de patiënten werden mammografisch occulte benigne laesies ontdekt.

In de prospectieve multicentertrial van Schnall (2005) werden 414 vrouwen met bewezen mammacarcinoom onderzocht met mammografie en MRI. In 10% van de vrouwen werden met MRI mammografisch occulte maligne laesies gevonden die zich op meer dan twee centimeter afstand van de indexlaesie (en daardoor meestal buiten de grenzen van de lumpectomie) bevonden. Dit betrof vooral vrouwen met dichte klierweefsel. De helft van deze laesies was groter dan 1 centimeter.

#### DCIS

Mammografisch wordt de omvang van DCIS meestal bepaald door de omvang van het gebied met microcalcificaties. Dit blijkt echter vaak een onderschatting te zijn [Holland, 1990]. Het accurater weergeven van de omvang van DCIS door MRI is belangrijk, omdat bij DCIS volledige verwijdering 100% genezing betekent.

Schouten van der Velden (2009) analyseerde in een review 19 studies die de waarde van MRI bij DCIS behandelden. De sensitiviteit varieerde van 38 tot 100%, waarbij foutnegatieve bevindingen vaak laaggradig DCIS betroffen. MRI bleek beter dan mammografie de uitbreiding van DCIS aan te geven, hoewel veel overschatting voorkwam door de aanwezigheid van aankleurende benigne proliferatieve aandoeningen.

Een bijzondere studie naar de waarde van MRI bij DCIS betreft de publicatie van Kuhl (2007). Zij onderzocht ruim 7.000 patiënten voor verschillende indicaties met zowel mammografie als MRI. De onderzoeken werden dubbelblind geëvalueerd. Er werden 167 gevallen van puur DCIS gevonden en deze waren het onderwerp van de studie. Opvallend in deze studie is de slechts matige sensitiviteit (56%) van mammografie en de significant hogere sensitiviteit van MRI (96%). MRI was vooral beter in de detectie van hooggradig DCIS.

Ook in geval van een invasief carcinoom met een extensieve intraductale component (EIC) bleek MRI nauwkeuriger. Bij 30 tot 40% van de invasieve laesies is sprake van een EIC. Irradicaal verwijderd EIC is een belangrijke prognostische factor voor de kans op lokaal recidief, waarschijnlijk omdat bij deze patiënten aanzienlijk meer tumorweefsel achterblijft na lumpectomie [Holland (1), 1990; Holland (2), 1990; Voogd, 2001].

#### Invasief lobulair carcinoom

De invasieve lobulaire carcinomen maken ongeveer 10% uit van alle mammacarcinomen, er zijn aanwijzingen dat hun incidentie toeneemt [Li, 2003]. Ze hebben vaker dan invasieve ductale carcinomen een diffuse groeiwijze, zonder microcalcificaties, waardoor het mammogram foutnegatief kan zijn [Arpino, 2004; Berg, 2004]. Bij de infiltratief groeiende lobulaire carcinomen is er zowel met mammografie als met echografie vaak een onderschatting van de omvang [Mann (2), 2008]. Samenhangend hiermee is het feit dat bij mammasparende behandeling in geval van invasief lobulair carcinoom vaker positieve snijranden worden gezien dan bij invasief ductaal carcinoom [Dillon 2006, de Zeeuw 2009]. Er is echter nooit aangetoond dat het ILC leidt tot meer lokaal recidieven, noch bij MST, noch bij GRM met radiotherapie [Diepenmaat, 2009]. Uit de review van Mann ((1), 2008) blijkt dat MRI beter dan mammografie en echografie de tumoruitbreiding weergeeft. Met MRI werden bovendien bij 32% van de patiënten extra ipsilaterale maligne laesies en bij 7% van de patiënten contralaterale laesies gezien. MRI veranderde het

chirurgisch beleid in 28%.

#### Relatie tot beoordeelbaarheid mammografie

In de prospectieve trial van Sardanelli (2004) werd bij 90 patiënten, die een geplande mastectomie zouden ondergaan MRI vergeleken met mammografie. MRI bleek sensitiever ten aanzien van de detectie van multifocale en multicentrale laesies met een overall sensitiviteit van respectievelijk 81% en 60%. Echter in mammae met hoofdzakelijk vetweefsel bleek er geen significant verschil in sensitiviteit. Ook bij Berg (2004) en van Goethem (2004) was het verschil in sensitiviteit omgekeerd evenredig met de densiteit van het klierweefsel.

#### Contralaterale laesies

In de multicenter studie van Lehman (2007) werden bij 969 vrouwen met een recente diagnose van unilateraal mammacarcinoom 30 contralaterale tumoren (3%) gevonden, die klinisch en mammografisch occult waren. De review van Brennan (2009) laat zien dat bij vrouwen met recent gediagnosticeerd mammacarcinoom in 9,3% suspecte afwijkingen worden gezien in de contralaterale mamma, waarvan meer dan de helft foutpositief blijkt te zijn. Er werden 131 maligne laesies gevonden bij 3.253 vrouwen (4%). 35% van deze laesies betrof DCIS, 65% was invasief met een gemiddelde diameter van 9 mm. Hoewel de prognostische waarde van de detectie van deze laesies moeilijk is in te schatten, kan met gelijktijdige ontdekking van de contralaterale maligniteit de vrouw een tweede therapieronde bespaard blijven.

#### Wat is het effect van preoperatieve MRI?

De snelle introductie van de MRI is vooral het gevolg van de grote nauwkeurigheid met betrekking tot tumorgrootte, multifocaliteit en multicentriciteit en heeft ertoe geleid dat MRI steeds vaker toegevoegd wordt aan de preoperatieve work-up van patiënten die in aanmerking komen voor een mammasparende behandeling.

Dit kan leiden tot verandering van het chirurgisch beleid, hetgeen betekent dat er een mastectomie in plaats van een lumpectomie wordt uitgevoerd, of een uitgebreidere lumpectomie dan wel een extra lumpectomie. Bij deze ontwikkeling worden kritische kanttekeningen geplaatst door Morrow (2004, 2006). Betekent deze uitgebreidere chirurgie ook een verbetering voor de patiënt? Draagt preoperatieve MRI bij tot het verminderen van het aantal re-operaties, tot minder recidieven of tot een betere prognose?

#### *Effect op het pre-operatief traject*

In een retrospectieve studie van Bleicher (2009) van 577 patiënten, waarvan er 130 een preoperatieve MRI ondergingen viel op, dat het pre-operatieve traject bij deze 130 patiënten ruim 22 dagen langer duurde ( $p=0,011$ ), terwijl er postoperatief geen statisch significant verschil was in positieve snijvlakken (21,6% met MRI en 13,8 % zonder MRI,  $p=0,20$ ). Het percentage conversies naar mastectomie lag wel hoger, maar ook dit verschil was niet statistisch significant (9,8% met MRI en 5,9% zonder MRI,  $p=0,35$ ). De langere duur van het pre-operatief traject is meestal het gevolg van de work-up van de additionele bevindingen. In de studie van Lehman (2007) waren 121 biopsieën nodig voor de detectie van 30 contralaterale tumoren.

#### *Effect op het chirurgische beleid*

Berg (2004) meldt bij 30% verandering in het chirurgisch beleid, Van Goethem (2004) 43%, Deurloo (2006) 22% en Mann ((2), 2008) bij uitsluitend ILC patiënten 28%.

Houssami (2008) stelt vast dat in 13 van de 19 studies het effect op het chirurgisch beleid wordt gemeld: in 8% wordt mastectomie uitgevoerd in plaats van lumpectomie en in 11% uitgebreidere chirurgie (niet nader gespecificeerd, dit betrof een ruimere excisie, of een extra excisie maar ook mastectomie). Op basis van foutpositieve bevindingen is een onterechte mastectomie uitgevoerd bij 1% van de vrouwen en een uitgebreidere operatie in 5%.

#### *Effect op het aantal re-operaties*

Slechts een deel van de studies geeft informatie over het effect van preoperatieve MRI op het aantal irradicale lumpectomieën. Grobmeyer (2008) meldt een laag percentage (10%) positieve snijranden. Pengel (2008) vergeleek het aantal irradicale lumpectomieën in een groep patiënten met en zonder preoperatieve MRI. In de groep met MRI was dit 14%, in de groep zonder MRI 19%. Mann (2010) evalueerde retrospectief het percentage re-operaties bij ILC: zonder MRI was dit 27%, in de groep met MRI was dit met 9% significant lager. Ook het uiteindelijke mastectomie percentage was lager in de MRI groep (48% versus 59%).

Turnbull (2010) publiceerde de resultaten van de tot nog toe enige gerandomiseerde studie op dit gebied. Het betreft een Engelse multicenter studie waaraan 45 ziekenhuizen en 107 chirurgen meededen. Het

primaire eindpunt was het percentage re-operaties. Het percentage re-operaties bij 800 patiënten met en bij 800 patiënten zonder preoperatieve MRI werd vergeleken en bleek praktisch hetzelfde: 18,7 versus 19,3%.

#### *Effect op recidiefkans en prognose*

Hierover is nog weinig bekend. In een retrospectieve studie van Solin (2008) was geen verschil in het optreden van lokaal recidief: 3% bij vrouwen met pre-operatief MRI en 4% bij vrouwen zonder MRI. Er was ook geen verschil in overleving: 86% bij vrouwen met pre-operatief MRI en 86% zonder MRI. De verschillen in patiëntenpopulatie waren niet significant verschillend, de patiënten met MRI waren iets jonger (53 jaar versus 56 jaar) en hadden iets gunstiger tumorkarakteristieken.

De additionele tumorhaarden die met MRI worden ontdekt bevestigen dat wat allang bekend was, namelijk dat mammacarcinoom vaak multifocaal en multicentrisch voorkomt [Holland, 1985]. Het is dus aannemelijk dat bij een lumpectomie regelmatig tumor achterblijft. Desondanks laten data van klinische trials zien dat de prognose van patiënten die sparend worden behandeld hetzelfde is als van patiënten die een mastectomie ondergaan [van Dongen, 2000; Fisher, 2002] en is het recidief percentage laag. Kennelijk maakt postoperatieve radiotherapie en chemotherapie achtergebleven tumor onschadelijk. De patiënten in deze trials ondergingen geen preoperatieve MRI, waaruit geconcludeerd zou kunnen worden dat er geen overlevingswinst gehaald kan worden uit het aantonen van multifocaliteit door MRI. Voor wat betreft de kans op lokaal recidief moet wel opgemerkt worden dat het risico voor jonge vrouwen duidelijk hoger is [Vrieling, 2003; Bartelink, 2007] en dat de prognose van patiënten met een lokaal recidief duidelijk slechter is dan van patiënten die geen recidief doormaken [Voogd, 2001; Clarke, 2005]. De Bock (2009) analyseerde de data van 3.601 vrouwen met stadium I en II mammacarcinoom geïnculdeerd in 3 EORTC-trials. Patiënten met een lokaal recidief bleken een 3 keer zo hoge kans te hebben op het ontwikkelen van afstandsmetastasen dan patiënten die geen recidief ontwikkelden. Jonge leeftijd en sparende behandeling waren de belangrijkste prognostische factoren voor het krijgen van een lokaal recidief. De verwachting is dat implementatie van MRI specifiek bij jonge vrouwen de overleving gunstig zal beïnvloeden, terwijl bij vrouwen van 70 jaar en ouder geen overlevingswinst wordt verwacht. Dit is echter nog niet aangetoond.

#### **Conclusies:**

Niveau 1	MRI benadert de precieze tumorgrootte gemiddeld beter dan klinisch borstonderzoek, mammografie en echografie, met name bij dens klierweefsel.
	A1 [Houssami, 2008; Brennan, 2009; Mann, 2008; Schouten van der Velden, 2009]
	A2 [Berg, 2004; van Goethem, 2004; Deurloo, 2006]

Niveau 2	Het verschil in nauwkeurigheid tussen MRI en mammografie is afhankelijk van de densiteit van het klierweefsel. Bij geïnvolveerde mammae is het verschil klein.
	A2 [Berg, 2004; Sardanelli, 2004]
	B [Van Goethem, 2004; Schnall, 2005]

Niveau 1	Bij de bepaling van de tumorgrootte met MRI komt overschatting vaker voor dan onderschatting. Het percentage overschatting van tumorgrootte met MRI varieert sterk. Het is het kleinst bij invasief lobulair carcinoom en het grootst bij DCIS.
	A1 [Houssami, 2008; Mann, 2008; Schouten van der Velden, 2009]
	A2 [Deurloo, 2006; Berg, 2004]

Niveau 1	MRI heeft in vergelijking met mammografie en echografie de hoogste nauwkeurigheid in het pre-operatief bepalen van additionele tumorhaarden en bilateraliteit. Dit geldt voor invasief ductaal carcinoom en invasief lobulair carcinoom
	A1 [Houssami, 2008; Brennan, 2009; Mann(1), 2008]

Niveau 1	
----------	--

	De sensitiviteit van MRI bij DCIS is zeer variabel en er kan sprake zijn van aanzienlijke overschatting.
	MRI heeft een hogere negatief voorspellende waarde dan mammografie met betrekking tot multicentriciteit, resttumor en het aantonen van een invasieve component.
	MRI heeft de hoogste nauwkeurigheid voor het bepalen van de aanwezigheid en omvang van hooggradig DCIS en een extensieve intraductale component.
A1	[Schouten van der Velden, 2009]
A2	[Kuhl, 2007; Hwang, 2003]

Wat is het effect van preoperatieve MRI?

Niveau 1	Preoperatieve MRI kan leiden tot een langer pre-operatief traject en heeft geleid tot uitgebreidere chirurgie, zowel wat betreft de omvang van de lokale excisie bij mammasparende therapie als het percentage mastectomieën.
	A1 [Houssami, 2008; Brennan, 2009]
	B [Bleicher, 2009]

Niveau 1	Preoperatieve MRI heeft niet geleid tot een significant lager percentage re-operaties, behalve bij ILC.
	A1 [Turnbull, 2010]
	B [Bleicher, 2009; Mann (2), 2008]

Niveau 1	Na primaire therapie (bestaande uit mastectomie of mammasparende therapie) is de kans op een lokaal recidief het grootst bij jonge vrouwen en mammasparende behandeling. Door deze recidieven verslechtert de prognose en neemt de overlevingswinst af.
	A1 [Voogd, 2005; Clarke, 2005; Bartelink, 2007; de Bock, 2009]
	A2 [Vrieling, 2003]

### Overwegingen:

Na een enthousiaste introductie van MRI in de preoperatieve work-up van patiënten, die in aanmerking komen voor mammasparende therapie staat momenteel de toegevoegde waarde ter discussie en is daarmee de indicatie controversieel. Het blijkt moeilijk om de extra informatie, die wordt verkregen door middel van MRI om te zetten in betere chirurgische resultaten. Ook kan men zich afvragen of de rol van de aanvullende radiotherapie en adjuvante chemotherapie bij het bestrijden van de additionele haarden niet wordt onderschat.

Terwijl bij het merendeel van de patiënten met conventionele diagnostiek voldoende informatie zal worden verkregen om een mammasparende behandeling uit te voeren, is het wel duidelijk geworden, dat subgroepen baat zullen hebben bij preoperatieve MRI. Er zullen meer gerandomiseerde studies nodig zijn, om deze subgroepen te definiëren.

Als met MRI additionele laesies worden aangetoond, waarvan PA moet worden verkregen is verlenging van het pre-operatieve traject soms onvermijdelijk.

### Triage-test voor SWK-biopsie

#### Aanbevelingen:

Deze module is in revisie.

Bij middels pathologisch onderzoek bewezen mammacarcinoom dan wel bij vermoeden daarop (BI-RADS 4 of 5) is echografisch onderzoek van de oksel geïndiceerd, zo nodig aangevuld met punctie van een suspecte klier.

Cytologische punctie van een lymfklier wordt aanbevolen bij verdikte cortex van 2,3 mm of meer en bij asymmetrische cortex.

### Literatuurbespreking:

Preoperatieve stadiëring van de oksel met echografie, selectief aangevuld met echogeleide punctie wordt toegepast bij verdenking op mammacarcinoom. In 2006 is een systematische review verschenen van prospectieve cohortstudies [Alvarez, 2006], waarin cytologische puncties werden verricht, in één studie werd in moeilijke gevallen ook histologie verkregen. De sensitiviteit van echografie bij niet-palpabele klieren, gebaseerd op morfologie, varieerde tussen 26,4% (95%CI 15,3-40,3%) en 75,9% (95%CI 56,4-89,7%).

Inmiddels is de meta-analyse verschenen van Houssami (2011). Er werden 31 studies geïnccludeerd met data van 2.874 puncties bij 6.166 patiënten. Er werd een overall sensitiviteit berekend van 79,6% (95%CI 74,1-84,2), specificiteit 98,3% (95%CI 97,2-99,0), PVW 97,1% (95%CI 95,2-98,3). Gemiddeld was het percentage insufficiënte puncties 4,1%.

De sensitiviteit was hoger als punctie werd verricht van echografisch verdachte klieren in vergelijking met zichtbare klieren. Verdachte kenmerken verschilden in de diverse studies, de belangrijkste waren de schorsdikte en asymmetrie van de cortex. De procedure voorkwam een overbodige SWK-procedure bij 19,8% van alle vrouwen, bij 17,7 % van de vrouwen als de lymfklieren niet palpabel waren. De kans op positief punctieresultaat van de klieren is significant groter als de diameter van de primaire tumor groter is dan 21 mm: OR 2,57 (95%CI 1,29-5,09).

De sensitiviteit en specificiteit van histologie (4 studies) waren iets hoger dan van cytologie (24 studies): respectievelijk een sensitiviteit van 83,4% (95%CI 71,6-90,9) en specificiteit van 100% voor histologie, versus 78,6% (95%CI 72,2-83,7) en 98,0% (95% CI 96,7-98,8) voor cytologie. Echter, het verschil was niet significant ( $p=0,41$ ) en het lijkt meer relevant om de keuze voor histologie of cytologie af te laten hangen van de expertise van de patholoog op dit gebied. De vergelijkende studie tussen cytologie en histologie van Rao (2009), opgenomen in de meta-analyse, toont geen statistisch verschil in sensitiviteit, histologie was wel tweemaal zo duur. In de studie van Deurloo (2003), ook opgenomen in de meta-analyse, was de beste echografische voorspeller van een lymfkliermetastase de maximale cortexdikte waarbij een optimaal afkappunt van > 2,3 mm werd gevonden.

### Conclusies:

Niveau 1	Selectieve pre-operatieve punctie van echografisch afwijkende okselklieren leidt tot reductie van het aantal SWK procedures van 19,8%. A1 [Houssami, 2011]
Niveau 1	De resultaten van cytologie en histologie (sensitiviteit en specificiteit) zijn vergelijkbaar: het verschil is niet significant. A1 [Houssami, 2011]
Niveau 3	Bij echografisch onderzoek van de okselklieren is een cortexdikte >2,3 mm een optimaal afkappunt voor acceptabele opbrengst van de cytologie. B [Deurloo, 2003]

### Overwegingen:

Echografie met cytologie van de okselklieren is een weinig belastende procedure. De procedure kan worden toegepast bij mamma-afwijkingen die radiologisch als BI-RADS 4 of 5 worden beoordeeld voordat een definitieve pathologiediagnose beschikbaar is. Cytologie van okselklieren lijkt niet te interfereren met de SWK-procedure, hoewel systematisch onderzoek daarvan ontbreekt.

## FDG-PET-CT bij PA-bevestigde borstkanker

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

FDG-PET-CT kan het conventionele stadiëringsonderzoek voor primair mammacarcinoom (skeletscintigrafie, echografie van de lever, X-thorax en/of CT) vervangen.

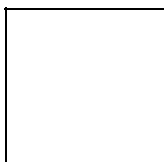
FDG-PET-CT wordt geadviseerd bij primair mammacarcinoom stadium III.

FDG-PET-CT kan worden overwogen bij primair mammacarcinoom stadium II in het kader van neoadjuvante behandeling.

Bij klachten, verdacht voor locoregionaal recidief of afstandsmetastasen kan naast lokaal onderzoek naar de aard van de klacht FDG-PET-CT als aanvullend onderzoek worden overwogen.

Bij patiënten met een positieve okselklier op FDG-PET-CT als onverwachte bevinding, is de kans op lymfkliermetastase hoog en is aanvullend echografisch onderzoek met punctie geïndiceerd.

De werkgroep is van mening dat - in verband met de grote kans op foutpositieve bevindingen - er in geval van kleine aspecifieke afwijkingen op FDG-PET-CT deze buiten beschouwing moeten worden gelaten en de behandeling in opzet curatief kan blijven.



Oncoguide toont beslisbomen voor diagnostiek en behandeling op basis van patiënt- en ziektegegevens. De beslisbomen, ontwikkeld met zorgprofessionals en op basis van de richtlijn, zijn inzichtelijk, bruikbaar en toegankelijk via een app voor tablet en website (niet voor smartphone).

[Bekijk hier de beslisboom om de indicatie FDG-PET-CT te bepalen.](#)

### Literatuurbespreking:

Bij asymptomatische patiënten zonder locoregionaal uitgebreide ziekte is stadiëring veelal beperkt tot het lichamenlijk onderzoek. Bij patiënten met stadium III mammacarcinoom wordt stadiëring met beeldvormende diagnostiek verricht. Tot nu toe ondergaan deze patiënten meestal skeletscintigrafie, echografisch onderzoek van de lever en X-thorax [Aukema, 2009]. Een relatief nieuwe techniek is positron emissie tomografie (PET) met het glucose analogon F-18-fluorodeoxyglucose (FDG) tegenwoordig veelal gebruikt in combinatie met computer tomografie (CT). FDG-PET is een accurate techniek in de oncologische praktijk in geval van stadiëring en re-stadiëring van recidief ziekte, bij detectie van occulte tumoren en bij evaluatie van restlaesies na therapie [Juwaid, 2006]. Het betreft niet-invasief onderzoek van het hele lichaam. Door anatomische en functionele informatie te combineren hebben geïntegreerde PET-CT systemen een betere accuratesse dan FDG-PET alleen of FDG-PET in combinatie met een aparte CT voor de detectie van maligne afwijkingen [Antoch, 2004, Poeppel 2009]. FDG-PET is zeer sensitief voor het opsporen van lytische skeletmetastasen, maar met deze techniek kunnen sclerotische laesies worden gemist.

De CT component draagt bij aan een hogere specificiteit, ook in geval van skeletafwijkingen. De diagnostische waarde van FDG-PET-CT is groter bij stadiëring en restadiëring van patiënten met mammacarcinoom dan de waarde van FDG-PET of CT alleen [Fueger, 2005; Czernin, 2010]. FDG-PET-CT heeft de laatste jaren in toenemende mate een rol gekregen bij verschillende diagnostische aspecten van het mammacarcinoom.

#### Detectie van het primaire mammacarcinoom

De sensitiviteit van FDG-PET voor de detectie van subcentimeter laesies is laag, ongeveer 57% [Lavyssière, 2009]. Avril (2000) had bij 144 patiënten een overall sensitiviteit van 80,3%. De detectiegraad was voor T<sub>1</sub> tumoren beduidend lager dan voor T<sub>2</sub> tumoren, respectievelijk 68,2% en 91,9%. Fuster (2008) onderzocht 60 patiënten met tumoren > 3 cm. FDG-PET-CT detecteerde alle laesies maar FDG-PET-CT visualiseerde slechts in 14 van de 19 multicentrische en/of multifocale tumoren in vergelijking met MRI. Bij deze matige opbrengst spelen de relatief beperkte spatiële resolutie van PET en de variabele uptake van FDG in mammatumoren een rol. Goed gedifferentieerde en langzaam groeiende tumoren hebben een lagere metabole activiteit en zijn daardoor vaker fout negatief. FDG-PET heeft dan ook een hogere sensitiviteit voor het invasief ductaal carcinoom dan voor het invasief lobulair carcinoom. Niet-invasieve tumoren zoals ductaal en lobulair carcinoom in situ (DCIS en LCIS) zijn doorgaans weinig FDG opnemend of zelfs negatief. Er is een correlatie tussen opname en agressiviteit van de tumor [Lavyssière, 2009]. Kumar (2006) vond in een groep van 116 patiënten dat kleinere tumoren (≤ 1 cm) en laaggradigheid krachtige onafhankelijke voorspellers zijn van foutnegatieve onderzoeken. In een systematische review van 13 studies (n=16-144/studie), waarbij bij patiënten met verdenking op mammacarcinoom een FDG-PET werd verricht, had FDG-PET een (voorspelde) sensitiviteit van 89% en een (voorspelde) specificiteit van 80%. Het (individuele) risico op foutnegatief onderzoek was te groot om bij patiënten met een negatieve FDG-PET biopsie achterwege te laten [AHRQ, 2001]. De sensitiviteit van het onderzoek is daarom te laag voor de detectie van een primair mammacarcinoom in het routine stadiëringsonderzoek.

#### Stadiëring lymfklieren

Accurate stadiëring van de okselklieren is belangrijk om de prognose te kunnen bepalen en om de juiste patiënten te selecteren voor aanvullende behandeling. Studies die de waarde van FDG-PET(-CT) voor de bepaling van de okselklierstatus hebben onderzocht tonen een grote spreiding in sensitiviteit en specificiteit. In een systematische review van 26 studies (n=2.591) werd een gemiddelde sensitiviteit van 63% (95%CI: 52-74%) en een gemiddelde specificiteit van 94% (95%CI: 91-96%) gevonden voor PET of PET-CT [Cooper, 2011]. De gemiddelde sensitiviteit was 11% (5-22%) voor micrometastasen (≤ 2 mm; 5 studies; n=63) en 57% (47%-66%) voor macrometastasen (>2 mm; 4 studies; n=111). FDG-PET(-CT) heeft een lagere sensitiviteit en specificiteit dan de SWK-procedure. Vervanging van de SWK-procedure door FDG-PET zou patiënten de nadelige effecten van de SWK-procedure kunnen besparen maar resulteert in meer foutnegatieven met grotere kans op recidief. Kortom FDG-PET(-CT) heeft geen rol van betekenis als standaard niet-invasief onderzoek bij stadiëring van de klinisch negatieve oksel. Echter de specificiteit is erg hoog. De zeven FDG-PET-CT studies in dit review (n=862) hebben een gemiddelde specificiteit van 96% (95%CI: 90-99%). Op grond hiervan wordt in overweging gegeven om bij patiënten met een positieve okselklier op FDG-PET-CT, waarbij het onderzoek om een andere reden is vervaardigd, de SWK-procedure achterwege te laten en direct een OKD te verrichten [Cooper, 2011; Aukema, 2009]. Verder is detectie van extra-axillaire lymfklieren belangrijk voor de lymfklierstadiëring en eventuele aanpassing van het behandelplan. Aukema (2010) vond bij 28% (17/60) van de patiënten met stadium II-III mammacarcinoom PET positieve extra-axillaire lymfklieren waarvan 7 evalueerbaar met echografie en pathologisch bevestigd. De radiotherapie werd aangepast bij 7 patiënten (12%).

#### Stadiëring – detectie van afstandsmetastasen bij primair mammacarcinoom

Een complete diagnostische work-up voor de detectie van afstandsmetastasen bestaande uit X-thorax of CT, skeletscintigrafie en echografisch onderzoek van de lever is bij de meeste patiënten met primair mammacarcinoom stadium I en II niet geïndiceerd maar juist wel bij patiënten met stadium III mammacarcinoom [Puglisi, 2005]. In een prospectieve studie onderzocht van der Hoeven (2004) de waarde van FDG-PET bij 48 patiënten met lokaal uitgebreid mammacarcinoom en negatieve conventionele work-up. Bij 10 patiënten werd gedacht aan metastasen. In de verdere work-up konden 4 metastasen worden bevestigd. Fuster (2008) deed prospectief onderzoek bij 60 patiënten met grote (>3 cm) primaire mammacarcinomen en vergeleek FDG-PET met conventionele beeldvorming. FDG-PET had een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 100% en 98% voor de detectie van metastasen en conventionele beeldvorming van 60% en 93%. Mahner (2008) onderzocht retrospectief in een grotere studie 119 patiënten met lokaal uitgebreid mammacarcinoom (n=69) of verdenking recidief (n=50). FDG-PET detecteerde afstandsmetastasen met een sensitiviteit, specificiteit en accuratesse van

respectievelijk 87%, 83% en 86%. Voor conventionele beeldvorming (X-thorax, echo abdomen en skeletscintigrafie) was dit 43%, 98% en 74% en voor CT was dit 83%, 85% en 84%. De diagnostische accuratesse van FDG-PET voor de detectie van afstandsmetastasen is beter dan die van conventionele beeldvorming maar vergelijkbaar met die van CT. De diagnostische informatie van FDG-PET en CT bleek in deze studie ook vaak complementair aan elkaar te zijn. Deze data suggereren dat één FDG-PET(-CT) onderzoek in potentie de conventionele beeldvorming kan vervangen [Koole, 2011].

#### Restadiëring – detectie van locoregionaal recidief en afstandsmetastasen

Patiënten met locoregionaal recidief mammacarcinoom kunnen soms in opzet nog curatief behandeld worden met chirurgie. De aanwezigheid van afstandsmetastasen bepaalt in belangrijke mate het behandelplan en de prognose. Daarom is adequate detectie van afstandsmetastasen cruciaal. Isasi (2005) rapporteerde, in een meta-analyse van 16 studies en 808 patiënten, een mediane sensitiviteit van 93% en een mediane specificiteit van 82% voor FDG-PET bij de detectie van recidief mammacarcinoom (lokaal, regionaal en op afstand). De gepoolde sensitiviteit was 90% (95%CI: 87%-93%) en het gepoolde percentage foutpositieven was 11% (95%CI: 7%-15%), na uitsluiting van de uitschieters.

Pennant (2010) onderzocht in een systematische review van 28 studies ook de waarde van FDG-PET(-CT) bij de detectie van recidief mammacarcinoom (lokaal, regionaal of op afstand). De grootte van de studies varieert van 10 tot 291 patiënten (mediaan 45). FDG-PET had een significant hogere sensitiviteit en specificiteit voor detectie van locoregionaal recidief en afstandsmetastasen vergeleken met conventionele beeldvorming in de standaardpraktijk, respectievelijk 89% en 93% vs. 79% en 83%. FDG-PET-CT had een significant hogere sensitiviteit ten opzichte van CT (95% vs. 80%) maar geen significant hogere specificiteit (89% vs. 77%). FDG-PET-CT had een significant hogere sensitiviteit in vergelijking met FDG-PET (96% vs. 85%) maar de specificiteit was niet significant hoger (89% vs. 82%). FDG-PET en FDG-PET-CT (deze laatste op basis van 1 studie) toonden geen significant verschil in sensitiviteit of specificiteit ten opzichte van verschillende MRI technieken. De overall sensitiviteit, op patiëntbasis van FDG-PET-CT (n=5) en FDG-PET (n=25), was 96% (95%CI: 89%-99%) en 91% (95%CI: 86%-94%) en de overall specificiteit was 89% (95%CI: 75%-95%) en 86% (95%CI: 79%-91%). Opgemerkt dient te worden dat de beoordeelde studies over het algemeen klein waren en retrospectief. Daarnaast werd subgroepanalyse uitgevoerd op alle studies en niet alleen op de vergelijkende studies.

Deze data suggereren een hogere diagnostische accuratesse voor de detectie van locoregionaal recidief en afstandsmetastasen wanneer FDG-PET wordt toegevoegd aan de conventionele beeldvorming.

FDG-PET-CT heeft diagnostische meerwaarde ten opzichte van FDG-PET en CT alleen, bij detectie recidief mammacarcinoom. Verandering van behandelplan varieerde in de verschillende studies van 11% tot 74% (mediaan 27%). Deze veranderingen omvatten het wel of niet starten van hormonale therapie en chemotherapie. In drie studies werd verandering van behandelplan alleen gescoord als deze verandering een direct gevolg was van FDG-PET(-CT) onderzoek. Schattingen van frequentie van verandering variëren in deze studies van 11 tot 25%.

Uit de review van Pennant (2010) kan worden geconcludeerd, dat het nog te vroeg is om het conventionele stadiëringsonderzoek volledig te vervangen door FDG-PET-CT. FDG-PET-CT lijkt al wel gerechtvaardigd te zijn bij verdenking op gemetastaseerde ziekte na onduidelijke bevindingen op conventionele beeldvorming. FDG-PET-CT lijkt ook waardevol te zijn als aanvulling op de huidige praktijk bij verdenking recidief.

Dirisamer (2010) vond bij 52 patiënten met verdenking recidief (regionaal en op afstand) een hogere sensitiviteit (93%) voor FDG-PET-CT ten opzichte van FDG-PET (84%) en CT (66%) alleen. FDG-PET-CT was correct in 96% van de patiënten, FDG-PET in 85% en CT in 73%. Alle gemiste laesies op CT betroffen lymfklieren (< 10 mm).

In een Nederlandse studie werd de impact van FDG-PET-CT op de behandeling onderzocht bij 56 patiënten met bewezen locoregionaal recidief [Aukema, 2010]. Bij 32 patiënten (57%) toonde FDG-PET-CT additionele tumorlocaties. Afstandsmetastasen werden gedetecteerd bij 11 patiënten met conventionele beeldvorming en bij 23 patiënten met FDG-PET-CT (significant verschillend). Bij 25 patiënten (45%) detecteerde FDG-PET-CT additionele laesies die niet zichtbaar waren met conventionele beeldvorming. FDG-PET-CT had een impact op het behandelplan bij 27 patiënten (48%) doordat uitgebreidere locoregionale ziekte of afstandsmetastasen werden aangetoond. Bij 20 patiënten (36%) werd uitgebreide chirurgie voorkomen en geswitcht naar palliatieve behandeling. De sensitiviteit, specificiteit, accuratesse, PPV en NPV van FDG-PET-CT waren respectievelijk 97%, 92%, 95%, 94% en 96%. Men concludeert dat FDG-PET-CT toegevoegd aan de conventionele beeldvorming een belangrijke rol heeft bij de stadiëring



van patiënten met locoregionaal recidief.

### Conclusies:

Niveau 3	De sensitiviteit van FDG-PET(-CT) is te laag voor de detectie van een primair mammacarcinoom. C [AHRQ, 2001]
Niveau 3	FDG-PET(-CT) heeft geen rol van betekenis bij stadiëring van de klinisch negatieve oksel en kan de SWK-procedure niet vervangen. C [Cooper, 2011]
Niveau 3	Bij patiënten met een positieve okselklier op FDG-PET-CT, waarbij het onderzoek om een andere reden is vervaardigd, wordt in overweging gegeven de SWK-procedure achterwege te laten en direct een OKD te verrichten. C [Cooper, 2011; Aukema, 2009]
Niveau 3	FDG-PET(-CT) kan in potentie het conventionele stadiëringsonderzoek vervangen. C [Fuster, 2008; Mahner, 2008; Koole, 2011]
Niveau 3	Bij (verdenking op) lokaal, regionaal of metastasen op afstand van een invasief mammacarcinoom heeft FDG-PET(-CT) een grotere diagnostische waarde dan het conventionele stadiëringsonderzoek, met impact op de behandeling. C [Pennant, 2010; Isasi, 2005; Fueger, 2005; Dirisamer 2010]

### Overwegingen:

In Nederland wordt in de ziekenhuizen in toenemende mate beschikt over FDG-PET-CT. Door samenwerkingsovereenkomsten is de modaliteit beschikbaar voor alle patiënten.

Dit leidt vrijwel overal tot vervanging van het conventionele stadiëringsonderzoek door FDG-PET-CT, zowel voor stadium III en IV mammacarcinoom, voor neoadjuvante therapie en als recidief (lokaal, regionaal of op afstand) is vastgesteld of wordt vermoed.

Dit heeft gevolgen voor de behandeling van de patiënt, ondanks het feit dat er nog geen literatuurgegevens voorhanden zijn over de resultaten op lange termijn. FDG-PET-CT heeft door de hoge sensitiviteit en specificiteit van FDG-PET-CT ten aanzien van axillaire lymfkliermetastasen ook gevolgen voor de Nederlandse aanbevelingen voor okselklierstadiëring. Het is nog te vroeg om echografie en punctie weg te laten en onmiddellijk tot okselklierdissectie over te gaan of om FDG-PET-CT dwingend aan te bevelen. Naast hoge sensitiviteit worden ook veel afwijkingen gevonden, die achteraf niet op metastasen blijken te berusten. Er is nog geen duidelijke strategie ontwikkeld hoe daarmee om te gaan, omdat niet altijd een pathologische diagnose kan worden verkregen.

In verband met de grote kans op foutpositieve bevindingen in geval van kleine aspecifieke afwijkingen op FDG-PET-CT dienen deze buiten beschouwing te worden gelaten en de behandeling in opzet curatief kan blijven.

# DCIS

## Literatuurbespreking: Deze module is in 2017 gereviseerd

Ductaal carcinoom in situ (DCIS) is een intraductale proliferatie van maligne ogende cellen waarbij nog geen invasie in het omgevende stroma is opgetreden. DCIS wordt vaak ontdekt op basis van calcificaties op het mammogram die bij biopsie geassocieerd blijken te zijn met dit DCIS. DCIS metastaseert niet, en patiënten met DCIS hebben daarom met adequate lokale behandeling een uitstekende prognose. DCIS wordt algemeen beschouwd als een voorstadium van borstkanker, hoewel het niet zeker is welk percentage zich – indien onbehandeld – tot een invasief carcinoom zal ontwikkelen [Welch 1997]. Als gevolg van het bevolkingsonderzoek is er een enorme toename van het aantal vrouwen gediagnosticeerd met een DCIS: van alle vrouwen die in Nederland gediagnosticeerd werden met een DCIS of invasieve tumor in de borst, betrof dit bij 15% een DCIS (<http://www.cijfersoverkanker.nl/>).

Lobulair carcinoom in situ (LCIS) wordt incidenteel in ongeveer in 4% van de bipten met een verder benigne afwijking aangetroffen. In feite is LCIS, net als DCIS, een proliferatie van maligne cellen beperkt tot het ductolobulaire systeem. Er wordt onderscheid gemaakt tussen klassiek LCIS en pleiomorf LCIS. De klassieke variant bestaat uit een celtype dat morfologisch en moleculair overeenkomt met die van het infiltrerend lobulair carcinoom en gaat meestal niet gepaard met klinische en radiologische afwijkingen. Het pleiomorfe type toont meer kernpolymorfie en hogere proliferatie en is vaker geassocieerd met calcificaties. Het klinisch gedrag van pleiomorf LCIS lijkt op dat van DCIS. De cumulatieve incidentie van borstkanker na diagnose LCIS bedraagt 1-2% per jaar, resulterend in een relatief risico dat 8-10 maal hoger is dan de algemene populatie. Omdat het gebied met klassiek LCIS niet goed is af te grenzen en het cumulatief risico op progressie naar invasief lobulair carcinoom klein is, wordt vrouwen met klassiek LCIS active surveillance, in de vorm van jaarlijkse mammografie voorgesteld. Voor het pleiomorf LCIS wordt een behandeling als voor DCIS voorgesteld.

Zoals ook geldt voor invasieve borstkanker vormt DCIS een groep van heterogene laesies met wisselend klinisch gedrag. Bij de klassieke gradering van DCIS wordt er gekeken naar cytonucleaire differentiatie en groeipatroon. Hierbij wordt algemeen aangenomen dat een graad 1, goed gedifferentieerd DCIS bij progressie gedurende een langere tijdsperiode in bepaalde situaties aanleiding geeft tot een graad 1 invasief ductaal carcinoom (IDC), terwijl een graad 3 slecht gedifferentieerd DCIS zich sneller en vaker kan ontwikkelen tot een graad 3 IDC [Sanders 2005].

De behandeling van het DCIS heeft als doel om de kans op een lokaal recidief zo klein mogelijk te maken, mede omdat de helft van de recidieven een invasief carcinoom zal blijken te zijn [EBCTCG 2010].

## Chirurgie

### Aanbevelingen: Deze module is in 2017 gereviseerd

Ervan uitgaande dat DCIS geen maligniteit is en niet de overleving, maar wel de recidiefkans door de marges bepaald wordt, wordt het doel van de behandeling van DCIS in goed overleg met de patiënt bepaald. Voor het pleiomorf LCIS wordt een behandeling als voor DCIS voorgesteld.

Volledige excisie van het DCIS wordt aanbevolen.

Indien complete excisie, in overleg met patiënte, niet haalbaar of wenselijk is, wordt in het MDO en met patiënte - gebaseerd op een risico inschatting - het verdere beleid besproken en vastgesteld.

Verder beleid kan bestaan uit:

- re-excisie,

- radiotherapie,
- endocriene therapie, of
- een combinatie van bovenstaande

### Literatuurbespreking:

De chirurgische behandeling beoogt een radicale verwijdering van de gehele laesie middels een borstsparende operatie of een mastectomie. Na zowel mastectomie als borstsparende operatie (inclusief radiotherapie) zijn borstkanker-specifieke overlevingscijfers gerapporteerd van 98-99% [Sagara 2015]. In Nederland wordt ongeveer 60% van de vrouwen met DCIS borstsparend behandeld.

Voorwaarde voor borstsparende operatie van DCIS is een complete excisie van de afwijking met een acceptabel cosmetisch resultaat. De mogelijkheden van borstsparende operatie al dan niet in combinatie met oncoplastische technieken hangen samen met de uitgebreidheid van de laesies in verhouding tot de grootte van de borst en met de wens van de patiënte. Preoperatief dient men een inschatting van de grootte van het DCIS te maken op basis van calcificaties op het mammogram. Helaas wordt hiermee de daadwerkelijke histologische grootte vaak onderschat [Holland 1990, Holland 1994]. Bij DCIS blijkt de kans op meer dan focaal niet vrije snijvlakken na een eerste borstsparende operatie dan ook beduidend hoger te zijn dan bij invasief carcinoom. Ook met MRI blijft er discrepantie bestaan tussen de grootte bij beeldvorming en de daadwerkelijke grootte. Gebruik van MRI leidt niet tot minder heroperaties [Schouten van der Velden 2009, Fancellu 2015, Vos 2015, Pilewski 2015].

Indien een borstsparende operatie niet haalbaar of gewenst is, bestaat er een indicatie voor een mastectomie. Dit geldt ook wanneer er na borstsparende operatie (persisterend) DCIS-positieve snijvlakken zijn. Wanneer een patiënte niet in aanmerking komt voor een borstsparende operatie dient de mogelijkheid van mastectomie met directe reconstructie (zowel met autologe technieken als met een prothese) besproken te worden. Bij een re-excisie danwel mastectomie speelt de te verwachten cosmetische uitkomst, samen met de wens van de patiënt, een doorslaggevende rol.

Persisterend DCIS in de snijvlakken komt ook na (huidsparende) mastectomie voor [Sheikh 2011, Fitzsullivan 2013]. Indien in onderling overleg tussen patholoog en chirurg een re-excisie haalbaar lijkt, heeft dat de voorkeur.

Indien een re-excisie niet mogelijk blijkt, kan radiotherapie op (een deel van) de thoraxwand overwogen worden met daarbij de afweging tussen al bestaande kleine risico op recidief en winst en bijwerkingen van de radiotherapie.

De locoregionale controle na mastectomie bij DCIS is zeer hoog, ook bij focaal of meer dan focale snijvlakken. Een grotere Canadese serie dan de studie van Fitzsullivan toont aan dat focaal of meer dan focale snijvlakken bij DCIS na mastectomie niet geassocieerd zijn met een hoger recidief risico [Klein 2015]. Het blijkt lastig om subgroepen te definiëren welke een verhoogd risico hebben op recidief [Childs 2013, Owen 2013]. Het al bestaande kleine risico op recidief moet individueel afgewogen worden tegen de winst van radiotherapie en kans op bijwerkingen.

### Lokaal recidief en snijvlakken

Risicofactoren voor lokaal recidief zijn onder anderen jonge leeftijd, graad 3, palpabele tumor als klinische presentatie, HER2 expressie, ER negativiteit en hoog risico profiel bij genexpressietest [Min Yi 2012, Cronin 2016, Rakovitch 2015, Lawrence 2013]. De enige beïnvloedbare factoren op het ontwikkelen van een lokaal recidief zijn de kwaliteit van de chirurgische excisie en het geven van adjuvante radiotherapie en/of endocriene therapie.

Indien DCIS in het chirurgisch excisievlak aanwezig is, is kans op een lokaal recidief sterk verhoogd [EBCTCG 2010, Morrow 2016]. Radiotherapie kan hier onvoldoende voor compenseren [EBCTCG 2010].

In de SSO-ASTRO-ASCO richtlijn wordt gesteld dat een marge van minimaal 2 mm de kans op een lokaal recidief verkleint [Morrow 2016]. Er is geen bewijs dat een grotere marge dan 2 mm leidt tot minder lokale recidieven. In geval van een krappere marge dan 2 mm kan na afweging van klinische risicofactoren (gradering DCIS, leeftijd patiënt, locatie marge (huid- of pectoraliszijde of zijranden), hoeveelheid DCIS nabij het snijvlak) een re-excisie worden overwogen. Een retrospectief onderzoek bij 208 patiënten met marge <2 mm of focaal positief (1-15 mm DCIS) toonde een 7-jaars lokaal recidief van 9%, onafhankelijk van een re-excisie, altijd gevolgd door radiotherapie met boost [Monteau 2009].

## SWK-biopsie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Bij puur DCIS in de preoperatieve biopten kan een SWK-biopsie worden overwogen indien er risicofactoren op invasie aanwezig zijn. Een SWK-biopsie achteraf wordt niet aanbevolen.

### Literatuurbespreking:

Een SWK-biopsie is geïndiceerd indien er een verdenking is op invasief carcinoom. Indien tumorbipten DCIS laten zien, is de kans op invasief carcinoom in het excisiepreparaat 15-30% [Francis 2015, Prendeville 2015, Meijnen 2007]. Een Nederlandse studie liet bij 16,7% (152 van 910) patiënten met DCIS in het tumorbipt een invasief focus zien in het excisie-preparaat. Bij ruim de helft van alle patiënten werd een SWK-biopsie verricht. Deze was positief bij 5,5% van deze patiënten, waarvan in 3% micrometastasen en in 2,5% macrometastasen. In totaal werd bij 12 van de 910 patiënten (1,3%) een macrometastase in de SWK gevonden [van Roozendaal 2016]. Een studie bij 1.234 patiënten laat soortgelijke resultaten zien, met een upstaging naar invasief carcinoom bij 21% en een positieve SWK (micro- of macrometastasen) bij 5,3% [Francis 2015]. In beide studies was de aanwezigheid van invasief carcinoom de belangrijkste risicofactor voor SWK-metastasering, en werd er een correlatie aangetoond tussen grootte van de bipt-naald en upstaging naar invasief carcinoom.

Een afmeting >2,5 cm en het palpabel zijn van de laesie, graad 3 DCIS, MRI-aankleuring en leeftijd <55 jaar zijn als risicofactoren voor occult invasief carcinoom geïdentificeerd [Groen 2017].

In verband met optimale stadiëring heeft het de voorkeur om tegelijk met de operatieve behandeling een SWK-biopsie te verrichten indien er risicofactoren op invasie aanwezig zijn, onafhankelijk van het type chirurgische behandeling (mastectomie of borstsparend). De praktische consequentie van een positieve SWK-biopsie dient in goede gedeelde besluitvorming, tot een gefundeerd en gedragen voorstel te leiden.

## Radiotherapie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Na complete excisie van DCIS wordt radiotherapie op de hele borst (met of zonder boost) aanbevolen.

Individuele risico inschatting en goed overleg met de geïnformeerde patiënt bepalen de inzet van radiotherapie al of niet met boost.

### Literatuurbespreking:

Meerdere RCT's hebben unaniem aangetoond dat radiotherapie na borstsparende operatie het risico op zowel een DCIS recidief als een invasief recidief met ongeveer 50% reduceert [EBCTCG 2010]. Deze reductie wordt in alle subgroepen gezien en is dus onafhankelijk van grootte, graad, leeftijd, en snijvlakken. Ook bij langdurige follow-up (>10 jaar) blijft deze reductie zichtbaar.

Alle RCT's gaven 50 Gy radiotherapie op de gehele borst. Het lokaal recidief percentage na borstsparende operatie (inclusief radiotherapie) is hoger dan na borstsparende operatie (inclusief radiotherapie) voor invasief carcinoom. Er zijn aanwijzingen uit niet gerandomiseerd onderzoek dat een boost het lokaal recidief risico verder kan verkleinen [Moran 2017]. Hoewel na eerdere bestraling van de borst meestal voor een mastectomie wordt gekozen in geval van een recidief, is de kans om ooit een mastectomie te moeten ondergaan in verband met DCIS/ een invasief recidief toch kleiner voor patiënten die initieel kiezen voor post-operatieve bestraling van de borst [Rakovitch 2016].

Het achterwegen laten van radiotherapie heeft geen effect op de borstkanker specifieke overleving, welke al uitstekend is bij DCIS [Narrod 2015, Elshof 2016]. Ook de gerandomiseerde studies laten geen significante winst in overleving zien van radiotherapie bij patiënten die (ivm DCIS) een borstsparende operatie hebben ondergaan. Ze laten echter wel zien dat de overleving significant slechter is bij die patiënten die een invasief recidief krijgen. Dit werd ook bevestigd in een grote analyse van de SEER data, waar gevonden werd dat het risico op overlijden 18x groter was als een lokaal invasief recidief ontstond [Narrod 2015]. Dit kan suggereren dat er een subgroep is bij wie radiotherapie wel de overleving beïnvloedt, als de radiotherapie het risico op een invasief recidief reduceert. Uit hetzelfde onderzoek echter blijkt dat 54,1% van de overlijdens aan borstkanker niet door een invasieve tumor werden voorafgegaan. In een zeer grote (n=32.144), maar retrospectieve analyse van de SEER data, werd gevonden dat radiotherapie de overleving verbetert bij de subgroep patiënten met een score van 4 of hoger [Sagara 2016]. Deze score is gebaseerd op leeftijd, grootte van de laesie, en gradering, en is eerder gepresenteerd door Smith (2006). Een andere analyse van de SEER data (n=56.968) suggereerde eveneens dat radiotherapie een overlevingswinst geeft bij patiënten met DCIS van 50 jaar of jonger en negatieve ER-status [Qian 2015]. Hoewel deze data met voorzichtigheid geïnterpreteerd moeten worden, suggereren ze toch dat er subgroepen zijn bij wie de radiotherapie tot een overlevingsvoordeel leidt, en dat er evengoed subgroepen zijn waarbij radiotherapie geen voordeel biedt.

Bij invasief carcinoom wordt tegenwoordig steeds vaker accelerated partial breast irradiation (APBI) toegepast. Omdat het risico op een lokaal recidief hoger ligt bij DCIS, mede veroorzaakt door het vaak segmentele groeipatroon, hebben de meeste studies naar APBI puur DCIS geëxcludeerd van deelname. Conform de ESTRO richtlijn (2015) wordt APBI bij puur DCIS afgeraden. De ASTRO richtlijn (2017) beschouwt "low risk" DCIS (<2,5 cm, ontdekt tijdens het Bevolkingsonderzoek, graad 1 of 2, marge >3 mm vrij) wel als een indicatie voor APBI.

Omdat de vooraf kans op een lokaal recidief samenhangt met klinische en pathologische factoren, en dus de absolute winst van radiotherapie ook afhangt van deze vooraf kans, hebben diverse (zowel gerandomiseerde als prospectieve eenarmige) studies de mogelijkheid van excisie zonder radiotherapie onderzocht in een subgroep van "laag-risico" DCIS. De definitie van "laag-risico" DCIS wisselde tussen de studies, meestal graad 1 tot 2 laesies van beperkte omvang, radicaal verwijderd met wisselende marges. Deze studies lieten overall risico op lokaal recidief zien van tussen de 7 en 15% na 7-11 jaar follow-up; hierbij lag het risico op invasief lokaal recidief tussen de 3 en 7%.

In de eenarmige prospectieve studie van Wong (2014) werden 158 patiënten met een niet-hooggradig DCIS <2,5 cm met een tumorvrije marge >1 cm verwijderd zonder radiotherapie behandeld. Geen van de vrouwen gebruikte (anti)endocriene therapie. Het lokaal recidief ratio na 5 en 10 jaar was 12% en 15,6%.

De prospectieve ECOG-studie omhelsde 2 groepen die alleen een borstsparende operatie ondergingen zonder radiotherapie. De eerste groep bestond uit 561 patiënten met een niet-hooggradig DCIS van <2,5 cm die met een marge van >3 mm was verwijderd. Het 5-, 7- en 12-jaars recidief risico was 6,1%, 10,5% en 14,4%. De tweede groep bestond uit 104 patiënten met een hooggradig DCIS, kleiner dan 1 cm, verwijderd met een marge van >3 mm. In deze groep waren het 5-, 7- en 12-jaars lokaal recidief risico 15,3%, 18,0% en 24,6% respectievelijk [Hughes 2009, Solin 2015]. Tamoxifen was toegestaan (43% in de eerste groep en 45% in de tweede groep).

De RTOG 9804 randomiseerde 636 patiënten met een niet-hooggradig DCIS van maximaal 2,5cm en verwijderd met een marge van  $\geq 3$  mm tussen alleen borstsparende operatie of borstsparende operatie met radiotherapie. De vooraf berekende inclusie (n=1.790) werd niet gehaald. In beide armen werd door bijna 70% van de patiënten tamoxifen gebruikt. In de radiotherapie arm was het 5-jaars lokale recidiefpercentage 0,4% versus 3,5% in de alleen chirurgie arm. Na 7 jaar was dit 0,9% en 6,7% respectievelijk. Het number needed to treat (NNT) bedraagt 17 [McCormick 2015]. In verschillende studies was de contralaterale borstkanker ratio na 10-12 jaar 7,5-10%. Een ratio welke het lokaal recidief risico in perspectief plaatst.

Op basis van Oncotype DX is een DCIS-score ontwikkeld met als doel het risico op een lokaal recidief beter te kunnen voorspellen. Retrospectieve validatie-studies van deze score laten zien dat een lage DCIS-score mogelijk gepaard gaat met een laag risico op lokaal recidief na excisie alleen, wat onafhankelijk was van bekende klinische en pathologische risicofactoren. De waarde van de Oncotype DX DCIS-score bij de afweging van al dan niet adjuvante radiotherapie dient in prospectieve setting nog te worden bevestigd.

## Endocriene therapie

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Bij puur DCIS, behandeld met borstsparende operatie (inclusief radiotherapie) of mastectomie, wordt endocriene adjuvante therapie niet aanbevolen.

Bij DCIS, behandeld met borstsparende operatie zonder radiotherapie kan endocriene adjuvante therapie (tamoxifen of een aromataseremmer) overwogen worden

Bijwerkingen en effectiviteit van zowel endocriene therapie als radiotherapie dienen samen met de patiënt te worden afgewogen.

### Literatuurbespreking:

Verschillende studies hebben laten zien dat adjuvant tamoxifen het risico op een lokaal recidief verkleint. Dit effect wordt voornamelijk gezien in de reductie van het risico op een DCIS lokaal recidief, terwijl het risico verlagend effect op een invasief lokaal recidief beperkt of zelfs afwezig is. Daarnaast lijkt het effect vooral aanwezig te zijn bij niet bestraalde patiënten; met radiotherapie is er geen verdere reductie van het risico op een lokaal recidief [Cuzick 2011]. Tamoxifen is verder effectief in de reductie van het risico van zowel invasieve contralaterale borstkanker als een contralateraal DCIS [Staley 2012].

Adjuvante endocriene therapie bij DCIS resulteert niet in verbeterde overleving. Vijftien mensen met DCIS dienen met tamoxifen behandeld te worden om één recidief (contra- of ipsilateraal, DCIS of invasief) te voorkomen (nnt = 15) [Staley 2014].

De IBIS-II DCIS studie bij vrouwen met een hormoonreceptor-positief DCIS liet geen verschil zien in het optreden van een lokaal recidief of contralateraal carcinoom met anastrozol vergeleken met tamoxifen [Forbes 2016].

## Niet behandelen

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in 2017 ontwikkeld

Omdat de prognose van vrouwen met DCIS uitstekend is en minimaal of niet afhankelijk is van de gegeven behandeling, wordt een deel van deze vrouwen overbehandeld met het huidige beleid. Een groot deel van de met name graad 1 en 2 DCIS laesies zal onbehandeld nooit uitgroeien tot een invasief carcinoom [Groen 2017].

Of in de toekomst een operatie bij laaggradig DCIS veilig achterwege kan worden gelaten, en in plaats daarvan een beleid van active surveillance kan worden gevoerd, wordt in een RCT uitgezocht.

## Opties

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Uit het voorgaande is duidelijk dat er op basis van uiteenlopende risicofactoren voor lokaal recidief niet een eenduidige richtlijn voor de behandeling van het DCIS kan gegeven worden.

Mede gezien de potentiële psychologische en fysieke impact van complicaties ten gevolge van operatie, radiotherapie, en reconstructie, dient de patiënte bij DCIS de keuze geboden te worden tussen verschillende opties, met heel beperkte of zelfs zonder impact op overleving. Het lokaal recidief risico dient

individueel ingeschat te worden.

Opties zijn een borstsparende operatie gevolgd door radiotherapie, borstsparende operatie zonder aanvullende behandeling, borstsparende operatie zonder radiotherapie met aanvullende endocriene therapie. Ofwel een mastectomie, al of niet in combinatie met een reconstructie, direct of uitgesteld. Bij een borstsparende operatie zonder radiotherapie is het risico op een lokaal recidief verhoogd, maar blijft de optie voor een tweede borstsparende operatie bij recidief open. De kans om uiteindelijk de borst te kunnen behouden is echter hoger indien na de eerste excisie al bestraling van de borst plaatsvindt [Rakovitch SABCS 2016].

# Invasief carcinoom

## Literatuurbespreking:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

In deze modules worden de locoregionale behandeling van het klinisch stadium I-II borstkanker besproken. De locoregionale behandeling kan bestaan uit borstsparende therapie (MST) of een mastectomie en wordt gecombineerd met een okselklierstadiërende ingreep.

## Lokale behandeling stadium I-II

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

MST levert ten minste even goede resultaten als een mastectomie in termen van lokale controle en overleving [Litiere 2012, van Maaren 2016]. Een mastectomie wordt verricht indien het de voorkeur van patiënt heeft of indien er een contra-indicatie bestaat voor MST. Indien voor <borstsparende therapie gekozen wordt, dienen er in principe geen contra-indicaties te zijn voor radiotherapie. Relatieve contra-indicaties voor radiotherapie dienen voorafgaande aan de keuze voor borstsparende therapie met patiënt besproken te worden. Hierbij kan gedacht worden aan SLE, sclerodermie en zwangerschap, maar ook leeftijd <30 jaar kan als relatieve contra-indicatie voor radiotherapie gezien worden in verband met de verhoogde kans op radiotherapie geïnduceerde tumoren bij jonge leeftijd [van Leeuwen 2000]. Bij patiënten die roken dient stoppen met roken besproken te worden, omdat bestraling bij rokers de kans op longcarcinoom verhoogt [Taylor 2017]. Bij eerdere bestraling op (een deel van) de borst (zoals mogelijk bij mantelveldbestraling) is borstsparende therapie relatief gecontra-indiceerd, omdat er een veilig alternatief bestaat (mastectomie). Alleen op uitdrukkelijk verzoek van patiënt kan na volledige informatie aan patiënt toch overgegaan worden op borstsparende therapie

## Disseminatie onderzoek

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Bij cT1-2N0M0 borstkanker is pre-operatief disseminatie onderzoek niet geïndiceerd.

Bij cT3 en/of cN+ dient het aantal en de uitgebreidheid van positieve regionale lymfeklieren vastgelegd te worden (bij voorkeur met FDG-PET/CT).

### Literatuurbespreking:

Er is geen plaats voor stadiërend onderzoek bij cT1-2N0M0 borstkanker [van der Hoeven 1999, Simos 2015, Rusch 2016]. In geval van klinisch bewezen okselmetastasering dan wel een tumor  $\geq T3$ , is de kans op synchrone afstandsmetastasering dermate verhoogd dat stadiëringsonderzoek geïndiceerd is [Samant 1999, Norum 2000, Groheux 2013, Koolen 2013]. FDG-PET/CT heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het vaststellen van locoregionale pathologische lymfeklieren en is in staat te differentiëren tussen cN1 en cN2/3 tumor. Bovendien is het middels PET/CT mogelijk in één onderzoek het hele lichaam te screenen op metastasen, met een hogere sensitiviteit dan de klassieke modaliteiten (thorax, echo lever en skeletscan) [Krammer 2015].

### Conclusies:

Bij patiënten met cT1-2N0M0 borstkanker heeft het standaard uitvoeren van pre-operatief disseminatie onderzoek geen aanvullende waarde.

**Niveau 3 (C) van der Hoeven 1999, Simos 2015, Rusch 2016**



FDG-PET/CT heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het vaststellen van locoregionale pathologische lymfeklieren en is in staat te differentiëren tussen cN1 en cN2/3 tumor.  
**Niveau 2 (B)** Fuster 2008, Koolen 2012, Koolen 2013, Groheux 2013, Bernsdorf 2012

## Borstsparende therapie (MST)

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Borstsparende therapie (MST) dient aan de patiënt te worden aangeboden bij daarvoor in aanmerking komende tumoren.

Bij MST dient gefractioneerde radiotherapie van de gehele borst al dan niet aangevuld met een boost (voor de meeste patiënten) een integraal onderdeel van de behandeling te zijn.

Re-excisie is geïndiceerd bij meer dan focaal niet-vrije snijvlakken (van de invasieve en/of DCIS component).

Inzet van peroperatieve echografie en cavity shave bij meer dan focaal tumorpositieve snijvlakken kan de kans op re-excisie verkleinen.

Bij MST dient de operatieholte gemarkeerd met clips en gesloten te worden.

De winst van een boost met radiotherapie op het tumorbed dient afgezet te worden tegen het negatieve effect op de cosmetiek, vooral bij toenemende leeftijd en comorbiditeit.

Het weglaten van borstbestraling bij MST kan met patiënt besproken worden indien er sprake is van extreem laag risico borstkanker, bij voorkeur in studieverband.

Partiële borstbestraling (PBI) kan met patiënt besproken worden indien deze valt binnen de volgende criteria, gebaseerd op de meest recente (ASTRO) richtlijnen:

- 50 jaar en ouder, uniecentrische tumor, unifocaal, tumordiameter  $\leq 20$  mm, geen ILC, geen uitgebreide DCIS, geen (lymf-)angioinvasie, marges  $\geq 2$  mm en pN0(i+), en
- puur DCIS alleen indien screen-detected, graad 1-2,  $\leq 2,5$  cm, met  $\geq 3$  mm vrije marge.

De werkgroep is van mening dat triple negatieve tumoren niet in aanmerking moeten komen voor partiële borstbestraling.

### Literatuurbespreking:

Onder borstsparende of mammasparende therapie (MST) wordt verstaan: een excisie van de tumor, al of niet gecombineerd met een schildwachtklier-biopsie, in principe gevolgd door radiotherapie.

Doel van MST is het verkrijgen van een overleving vergelijkbaar met die na een mastectomie, met een optimaal cosmetisch resultaat van de behandelde borst en een zo klein mogelijke kans op een locoregionaal recidief. De medisch inhoudelijke afweging van de keuze tussen MST en een mastectomie behoort een multidisciplinair proces te zijn. Indien er op medische gronden geen voorkeur bestaat voor een van beide behandelingen dienen beide opties met de patiënt besproken te worden.

Bij relatief grotere tumoren kan neoadjuvante systemische therapie ingezet worden om een sparende ingreep te kunnen verrichten met meer kans op vrije snijvlakken en acceptabele cosmetiek (zie module neoadjuvante therapie). De waarde van oncoplastische sparende excisies staat beschreven in de [richtlijn mammarreconstructie](#) [NVPC 2015].

Peroperatieve markering van het operatiegebied middels clips optimaliseert de radiotherapie planning. De

clips dienen in overleg met de radiotherapeut op een gestandaardiseerde manier geplaatst te worden in het tumorbed, bijvoorbeeld volgens het UK protocol [Coles 2009] met 5 clips. Sluiting van de ontstane holte voorkomt postoperatieve complicaties en late therapie gerelateerde complicaties [Mukesh 2012].

We maken onderscheid tussen focaal niet-vrije snijvlakken, waarvoor geen re-excisie vereist is, en meer dan focaal niet-vrije snijvlakken, waarvoor een re-excisie is aangewezen (module pathologie). De re-excisie kan door een herhaalde sparende ingreep, of door een mastectomie plaatsvinden. Absolute contra-indicatie voor MST is het persisteren van meer dan focaal niet-vrije snijvlakken (inclusief DCIS) na adequate pogingen tot lokale excisie [Borger 1994, Park 2000, Houssami 2014].

Volgens de gerandomiseerde Nederlandse COBALT studie blijkt peroperatieve echografie bij palpabele tumoren de incidentie van een heringreep voor meer dan focaal niet-vrije snijvlakken te verkleinen van 28% naar 11% [Krekel 2013]. Hierbij is het resectie volume onder echogeleide kleiner en het cosmetisch resultaat beter [Haloua 2016]. Een review [Pan 2013] toont een meer dan halvering van de kans op meer dan focaal niet-vrije snijvlakken bij peroperatief gebruik van de echografie en een 25-45% afname van het risico op meer dan focaal niet-vrije snijvlakken bij peroperatieve echografie inzet voor niet palpabele laesies.

Een RCT vergeleek resectie van een extra peroperatieve marge, een 'cavity shave', met een standaard resectie van de tumor. Een extra resectie van de marge halveerde de kans op een heringreep (10% vs. 21%) [Chagpar 2015]. Echter in beide studies ligt het aantal meer dan focaal niet-vrije snijvlakken in de controlearm ver boven het in Nederland geobserveerde gemiddelde (NBCA 2015: 4% meer dan focaal niet vrije marges na MSO voor niet-neoadjuvant behandeld invasief carcinoom, en 19% bij DCIS, weliswaar zonder centrale PA review). De winst van peroperatieve echografie en shave in de dagelijkse praktijk is mogelijk beperkter dan in de RCT.

In Nederland blijkt MST veilig: het vijfjaars locoregionaal recidief percentage na MST in de Nederlandse populatie is <3% [van der Heiden 2010]. De 10-jaars overleving van de cT1-2N0-1M0 MST groep behandeld in 2000-2004 is minstens zo goed als na mastectomie. [van Maaren 2016].

#### Genmutatiedraagsters

Er is geen absolute contraïndicatie voor borstsparende therapie bij een BRCA1/2 genmutatie. Deze vrouwen hebben drie keer grotere kans op een tweede contralaterale borstkanker en een iets verhoogde kans op een ipsilateraal recidief/nieuwe ipsilaterale tumor (na >7-8 jaar: RR 1,51) [Pierce 2010, Kirova 2010, Valachis 2014]. Een bilaterale mastectomie bij diagnose is voor bepaalde subgroepen mogelijk gunstig [Heemskerk-Gerritsen BA 2015]. Zie de module [Screening buiten het bevolkingsonderzoek](#).

#### Radiotherapie

Van oudsher is radiotherapie van de gehele borst een inherent onderdeel van MST, omdat weglaten hiervan een toename van het aantal lokale recidieven geeft met een factor 3-4 [EBCGCT 2005]. In de oude studies was het lokale recidief percentage zonder radiotherapie in de orde van 30-40%, en met radiotherapie rond de 10% na 10 jaar. Met de huidige extreem lage recidief cijfers (<5% na 10 jaar) [Aalders 2016, Siesling 2016], en met het toenemende inzicht in welke risicofactoren een rol spelen bij het lokale recidief [Aalders 2016, Lioe 2015], is er een beweging ontstaan om de behandeling steeds beter te individualiseren, dat wil zeggen:

1. Selectiever zijn in het toepassen van de boost op het tumorbed
2. Bij laag risico patiënten wordt vaker partiële borst radiotherapie (PBI) overwogen
3. Bij extreem laag risico patiënten wordt zelfs overwogen radiotherapie op de borst helemaal weg te laten

#### *Ad 1: De rol van een boost op het tumorbed*

De belangrijkste trial over dit onderwerp is de EORTC-studie 10882/22881 (boost-no boost). De analyse met 20 jaar follow-up heeft laten zien dat tumor terugkeer in de ipsilaterale borst 16,4% was zonder boost, en 12% met een 16 Gy boost [Bartelink 2015]. Hierbij werd gezien dat de absolute kans op tumor terugkeer in de ipsilaterale borst, en daarmee ook de absolute winst van de radiotherapie groter werd met jongere leeftijd. Een opvallende bevinding in deze studie was echter dat de vermindering van lokale tumor terugkeer zich niet vertaalde in een overlevingswinst, zelfs niet na 20 jaar. Bij patiënten <40 jaar was de absolute winst van de radiotherapie dermate hoog dat een boost op het tumorbed hier geïndiceerd is, mede gezien de psychologische effecten van terugkeer van de tumor.

Boven de 40 jaar dienen bij het stellen van de indicatie van de boost andere risicofactoren meegewogen te worden, zoals graad 3, lymfangioinvasie, HER2-positiviteit, triple negativiteit, al of niet toepassen van adjuvante systemische therapie [Liu 2015, Aalders 2016]. Hierbij dient tevens meegewogen te worden dat een boost de cosmetiek negatief beïnvloedt [Vrieling 2016]. In geval van (focaal) niet vrije snijvlakken wordt

een boost eveneens geadviseerd. Bij deze overwegingen dienen uitdrukkelijk ook voorkeur van de patiënt betrokken te worden.

#### *Ad 2: De rol van partiële borst radiotherapie (PBI)*

Omdat 70-80% van de lokale recidieven optreedt ter plaatse van het originele tumorgebied, heeft dit geleid tot de ontwikkeling van de partiële borst radiotherapie waarbij alleen het tumorgebied wordt bestraald en niet de gehele borst. Vanuit de ESTRO [[www.astro.org](http://www.astro.org)] en ASTRO [[www.astro.org](http://www.astro.org), Correa 2017] zijn richtlijnen opgesteld voor wie partiële borst-radiotherapie veilig is (suitable group); Volgens de ESTRO richtlijnen dit zijn de laagrisico patiënten voor lokaal recidief, zoals de oudere patiënten (>50 jaar), tumor ≤3 cm, pN0, vrije snijvlakken (≥2 mm), geen lobulair carcinoom, geen uitgebreid DCIS rond het invasieve ductaal carcinoom. De meest recente ASTRO richtlijn is erg vergelijkbaar maar iets conservatiever voor invasieve tumoren; de tumor grootte moet ≤2 cm zijn, en de tumor moet ER positief zijn. Daarentegen wordt in de ASTRO richtlijn ook DCIS als 'geschikt voor PBI' beschouwd indien het een screen-detected graad 1-2 DCIS betreft, ≤2,5 cm, met ≥3 mm vrije marge.

Er zijn tot nu toe 6 gerandomiseerde trials gepubliceerd die de lokale recidief kans vergeleken tussen PBI en radiotherapie op de gehele borst 3 tot 10 jaar na radiotherapie: Hongaarse trial (n=258) [Polgar 2010], GEC-ESTRO (n=1.184) [Strnad 2016], ELIOT-trial (n=1.305) [Veronesi 2014], Universiteit van Florence (n=520) [Livi 2015], Hospital Esperanza [Rodriguez 2013], IMPORT low, (n=680) [Coles 2016]. Met uitzondering van de ELIOT-trial, vond geen enkele studie een significant verschil in lokale recidieven. In de ELIOT-trial werd na 5 jaar in 4,4 % van de patiënten die met PBI waren behandeld ipsilaterale tumor terugkeer gevonden, en slechts in 0,4% bij de groep die radiotherapie op de gehele borst kreeg. Dit grote verschil werd waarschijnlijk veroorzaakt door niet adequate selectie; indien de ASTRO en ESTRO consensus werd toegepast op de ELIOT gegevens, was in de 'geschikt bevonden groep' de kans op ipsilaterale tumor terugkeer niet significant groter dan na radiotherapie op de gehele borst [Leonardi 2013]. In de andere studies was de kans op tumor terugkeer in de ipsilaterale borst vrijwel altijd lager dan 0,5% per jaar. De meeste studies lieten minimaal even goede tot betere cosmetiek zien na PBI. Echter een interim analyse van de RAPID trial [Olivotto 2013] liet een significant slechtere cosmetische uitkomst zien na uitwendige PBI met 10 x 3,85 Gy in 1 week, vergeleken met standaard radiotherapie op de hele borst. Alle boven beschreven studies gebruikten verschillende inclusiecriteria, verschillende technieken, en verschillende fractioneringsschema's.

Samengevat hebben meerdere studies aangetoond dat bij goede selectie van laag risico patiënten partiële borstbestraling (PBI) resulteert in een zeer kleine kans op tumor terugkeer in de ipsilaterale borst. Of dit echter ook altijd tot een betere cosmetische uitkomst leidt is onduidelijk; dit is waarschijnlijk afhankelijk van de gebruikte techniek en het fractioneringsschema. Hierover kan nog geen eenduidige aanbeveling gegeven worden.

#### *Ad 3: Wanneer kan radiotherapie na MSO weggelaten worden?*

Omdat de kans op locoregionaal recidief na MST leeftijdsafhankelijk is, is er in diverse studies gekeken naar de noodzaak voor radiotherapie na een sparende ingreep bij met name oudere vrouwen [Fyles 2004, Hughes 2013, Poortmans 2017, Smith 2006]. In de meeste studies werd daarbij echter wel endocriene therapie gegeven, hoewel deze endocriene therapie volgens deze richtlijn niet geïndiceerd zou zijn, gezien het lage risico op afstandsmetastasen. In de BASO II trial werden 1.135 patiënten gerandomiseerd na excisie van de tumor, tussen 1) geen aanvullende therapie; 2) radiotherapie van de borst; 3) endocriene therapie, of 4) radiotherapie en endocriene therapie [Blamey 2013]. De borstkanker specifieke overleving na 10 jaar was hoog: 96%. Wel werd een hoog lokaal recidief percentage gezien bij groep 1: 2,2% per jaar zonder aanvullende radiotherapie; in groep 2 en 3 werd een recidief percentage gezien van 0,8% per jaar, en in groep 4 werd na radiotherapie en endocriene therapie het laagste recidief percentage gezien van 0,2% per jaar. Welke behandeling tot de beste kwaliteit van leven leidt, is onderwerp van lopende en nog te starten studies.

In het algemeen kan gesteld worden dat de indicatie voor totale borstbestraling bij patiënten met een extreem laag risico borstkanker (>70 jaar, pT1a-b, Graad 1-2, pN0, ER positief, HER2 negatief, vrije snijvlakken) gesteld moet worden met nadrukkelijke betrekken van patiënten voorkeuren, en rekening houdend met de comorbiditeit en levensverwachting.

#### **Conclusies:**

<b>Niveau 1</b>	De overlevingskans van borstsparende therapie bij Stadium I-II (pT1-2N0-1M0) borstkanker is ten minste vergelijkbaar met mastectomie. A1 van Maaren 2016
<b>Niveau 2</b>	Het gebruik van peroperatieve echografie en cavity shave bij meer dan focaal niet-vrije snijvlakken verkleint de kans op re-operatie. B Krekel 2013, Pam 2013, Chagpar 2015
<b>Niveau 2</b>	Een BRCA1/2 genmutatie is geen absolute contra-indicatie voor MST. Het risico op een contralateraal recidief is licht verhoogd, maar beïnvloedt waarschijnlijk alleen het sterfterisico in subgroepen. B Pierce 2010, Kirova 2010, Heemskerk-Gerritsen 2015
<b>Niveau 1</b>	Een boost naast radiotherapie van de gehele borst verbetert de lokale controle in alle patiënten, maar geeft geen winst in de overleving. Het absolute voordeel van een boost bij vrije snijvlakken neemt af met toenemende leeftijd. A1 Bartelink 2015
<b>Niveau 3</b>	De aanwezigheid van meer dan focale niet-vrije snijvlakken is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een locoregionaal recidief na MST. Dit geldt ook voor de DCIS component. C Borger 1994, Park 2000, Houssami 2014
<b>Niveau 2</b>	Partiële borstbestraling leidt vooralsnog tot goede resultaten in selecte patiëntengroepen met a priori een laag risico voor lokaal recidief. Er zijn echter nog onvoldoende gegevens over de langetermijn effecten met betrekking tot de cosmetische uitkomst en de toegepaste techniek. B Polgar 2010, Strnad 2016, Livi 2015, Rodriguez 2013, Coles 2016

## Mastectomie

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Overweeg om [seroom](#) te voorkomen of verminderen:

- de wondholte na mastectomie te sluiten, of
- vlak voor het verwijderen van de drain 80 mg methylprednisolon in de wondholte achter te laten

Indicaties voor postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand:

- (meer dan) focaal niet vrije snijvlakken
- cT4, pT4 borstkanker
- pT3N1 borstkanker
- ≥ pN2 borstkanker

Postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand kan worden overwogen bij:

- pT1-2pN1 borstkanker in combinatie met minimaal één van de volgende risicofactoren: graad 3, (lymf-) angioinvasie, triple negativiteit, leeftijd ≤40 jaar, tumor >3cm.
- pT3N0 borstkanker in combinatie met minimaal één van de volgende risicofactoren: graad 3, (lymf-) angioinvasie, triple negativiteit, leeftijd ≤40 jaar.
- In geval van pT1-2N0 borstkanker bij tenminste 3 van bovengenoemde risicofactoren.

Er is geen indicatie voor radiotherapie van de thoraxwand bij:

- pT1-2N0 borstkanker zonder bovengenoemde risicofactoren.

### Literatuurbespreking:

In geval van voorkeur van de patiënt of indien MST gecontraïndiceerd wordt geacht, is mastectomie inclusief adequate okselstadiëring de aangewezen behandeling. In de Nederlandse populatie wordt na 5 jaar na mastectomie 3% lokale recidieven gezien [van der Heiden 2010].

Mastectomie gaat gepaard met een 50-80% kans op het ontwikkelen van een postoperatief seroom, wat vaak resulteert in frequent polibezoek, puncties en infectie. Twee retrospectieve studies tonen een afname van de seroom incidentie aan van 75% naar 15-22% door het zorgvuldig sluiten van de hele wondholte, de 'quilting' techniek [ten Wolde 2014, Ouldamer 2015]. De waarde van deze techniek wordt in gerandomiseerd onderzoek verder onderzocht [Ouldamer 2016]. Als alternatieve strategie om seroom te voorkomen of verminderen kan ook vlak voor het verwijderen van de drain 80 mg methylprednisolon in de mastectomieholte worden achtergelaten [Qvamme 2015]. In elke individuele situatie dient voorafgaand aan mastectomie een reconstructie ten minste overwogen en met de patiënt besproken te worden (zie [richtlijn mammareconstructie](#) 2015).

### Radiotherapie van de thoraxwand

Postoperatieve radiotherapie vermindert de kans op een locoregionaal recidief met een factor 3 à 4 [EBCTCG 2000, 2014]. Bij patiënten met positieve klieren, werd in de EBCTCG-analyse ook een betere borstkanker specifieke overleving gevonden bij patiënten die post-mastectomie radiotherapie kregen. Uit de EBCTCG data en andere studies [Darby 2005, EBCTCG 2005, Hoening 2006, Hoening 2007, Taylor 2006, Taylor 2007] is echter gebleken dat radiotherapie uit vroegere tijden een oversterfte gaf door cardiale morbiditeit. Dit geldt met name bij linkszijdige tumoren en parasternale bestraling. Het is de verwachting, dat met de huidige technieken (onder andere Deep Inspiration Breath Hold techniek) waarbij het hart maximaal gespaard kan worden het relatieve effect van radiotherapie op de overleving hoger is. Daar staat tegenover dat de absolute recidief kans zonder radiotherapie met de huidige systemische therapie veel lager is dan in de studies van de EBCTCG analyses.

De indicatie voor radiotherapie van de thoraxwand hangt af van een aantal patiënt-, tumor- en behandelingsgerelateerde factoren. Op grond van het geschatte risico op een lokaal recidief zonder radiotherapie, in combinatie met de geschatte levensverwachting van de patiënt onafhankelijk van de borstkanker en de verwachte effectiviteit van de eventueel toe te dienen systeemtherapie, kan een schatting gemaakt worden van het verwachte voordeel van radiotherapie van de thoraxwand. Daarin kunnen 3 risicogroepen onderscheiden worden:

1. Hoog risicogroep, met een lokale recidief kans zonder radiotherapie van >15-20%. Dit betreft patiënten met ≥ pN2, pT3N1, en patiënten met cT4 tumoren [Recht 1999], en patiënten bij wie de snijvlakken focaal of meer dan focaal niet-vrij zijn, waarbij er geen ruimte is voor een re-excisie.
2. Intermediair risicogroep, met een lokale recidief kans van 5-15%. Deze groep bestaat uit patiënten met een pT3N0 of een pT1-2N1 tumor, of met een pT1-2N0 tumor met risicofactoren.
3. Laag risicogroep patiënten met een pT1-2N0 tumor, zonder risicofactoren.

Als risicofactoren kunnen gezien worden: Graad 3, (lymf-)angioinvasie, triple negativiteit, leeftijd ≤40 jaar [Metzger-Filho 2013, Nguyen 2008, Aalders 2016, McGhan 2012, Livi 2006, Yates 2012].

De hoog risicogroep heeft een indicatie voor thoraxwand bestraling, de laag risicogroep niet. Bij de groep

met een intermediair risico is de indicatie voor thoraxwand bestraling onduidelijk, met name door het onzekere absolute effect op de overleving (zie ook regionale bestraling). De SUPREMO trial moet hier duidelijkheid over gaan verschaffen, echter de data zijn nog niet rijp voor analyse. Daarom dienen overige risicofactoren en comorbiditeit meegewogen te worden bij het stellen van de indicatie voor thoraxwand bestraling bij deze groep met intermediair risico. Eveneens dienen hier nadrukkelijk de voorkeuren van de patiënt meegewogen te worden. Hierbij kan de bijvoorbeeld de wens tot reconstructie een rol spelen. Voor de indicatie van regionale klierbestraling zie module [regionale behandeling](#).

### Conclusies:

<b>Niveau 1</b>	Ook na mastectomie voor $\geq$ pN2, pT3N1, of cT4 borstkanker, bestaat bij vrije snijvlakken en systemische therapie een verhoogde kans op een locoregionaal recidief.  A2 Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999 C Recht 1999, Recht 2001, Jager 1999, Katz 2001
<b>Niveau 1</b>	Na mastectomie vermindert locoregionale radiotherapie de kans op een locoregionaal recidief met twee derde en leidt tot een verbeterde overlevingskans.  A1 EBCTCG 2014 Whelan 2000 A2 Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999
<b>Niveau 1</b>	Na mastectomie verbetert locoregionale radiotherapie de locoregionale controle en overall survival bij 1-3 positieve klieren.  A2 Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999 B Overgaard 2007
<b>Niveau 3</b>	Een combinatie van diverse voorspellers voor locoregionaal recidief ( $\leq$ 40 jaar, N+ status, (lymf-)angioinvasie) geeft een verhoging van het risico op locoregionaal recidief.  C Wallgren 2003, Voogd 2005, Jagsi 2005

## Seroompunctie

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 ontwikkeld

De werkgroep is van mening dat men, bij het verrichten van een seroompunctie terughoudend moet zijn in de frequentie van punteren en dat deze verricht dient te worden door een chirurg met ervaring in de mammapathologie, een verpleegkundig specialist mammacare of een ervaren gespecialiseerd verpleegkundige mammacare. Indien patiënt al gestart is met de voorbereidingen voor de radiotherapie, dient een eventuele seroompunctie overlegd te worden met de radiotherapeut, omdat dit consequenties kan hebben voor de behandeling.

De werkgroep is van mening dat seroompuncties zo min mogelijk verricht moeten worden.

#### *Indicatie om te punteren*

- Indien er snel veel vocht wordt aangemaakt nadat de drain is verwijderd
- Indien er veel spanning op de huid staat doordat vocht zich onder de huid en rondom het litteken heeft opgehoopt (bij palpatie voel je het vocht fluctueren).
- Indien patiënt door vochtophoping in het wondgebied in de arm/schouderfunctionaliteit beperkt wordt.



- Bij infectie (roodheid, zwelling, verhoging temperatuur, pijn).

#### *Indicatie om niet te puncteren*

- Indien weinig seroomproductie. De huid staat in dit geval niet onder spanning en patiënt ervaart weinig hinder van het vocht (de arm/schouderfunctie is niet beperkt).

#### **Literatuurbespreking:**

Een seroom is een na een borstampuatie en/of okselklierdissectie afgesloten holle ruimte, gevuld met sereus vocht. Een seroom ontstaat doordat de afvoer van lymfe en wondvocht niet verstoord is. Het vocht (serum), bestaat uit bloedplasma zonder stollingseiwitten. Een seroompunctie na een mastectomie, al dan niet gecombineerd met een okselklierdissectie, kan de druk op het wondgebied ontlasten en van invloed zijn op de wondgenezing.

Er zijn ongeveer 600 studies gevonden, waarvan 87 systematische reviews en meta-analyses en 148 RCT's op titel en abstract zijn beoordeeld. Er konden 223 artikelen worden geëxcludeerd wegens niet focussen op borstkanker of het niet vermelden van seroompunctie als interventie. Van de overige 12 studies is de volledige tekst bestudeerd. Uiteindelijk kwam slechts 1 studie in aanmerking voor beantwoording van de uitgangsvraag. Echter, de informatie uit het betreffende artikel is van weinig waarde omdat de effectgrootte niet wordt gegeven en omdat onduidelijk is of er in de analyse werd gecorrigeerd voor confounders. Een extra search naar observationele studies leidde na exclusie (598 van 604) tot 6 studies welke full-tekst beoordeeld zijn. Geen enkele overgebleven studie kon antwoord geven op de uitgangsvraag.

#### **Conclusies:**

Op basis van de literatuur kunnen geen conclusies getrokken worden.

#### **Overwegingen:**

Hoewel er veel onderzoek is gedaan naar technieken om de hoeveelheid seroom te verminderen en de manier waarop seroom geaspireerd dient te worden, is er weinig wetenschappelijk bewijs, dat minder of geen seroompuncties van invloed zijn op de wondgenezing, ontstaan van infecties, mobiliteit, kwaliteit van leven en pijn [Andeweg 2011, Mukesh 2012]. Elke punctie brengt risico op infectie met zich mee. Frequent puncteren houdt de seroompunctie in stand. Als patiënten weinig hinder ondervinden van het seroom dan is een interventie niet perse nodig. Als er door verhoogde aanmaak van vocht - wat kan leiden tot spanning op de huid en/of bewegingsbeperking – toch een punctie noodzakelijk geacht wordt dan moet dit gedaan worden door een ervaren zorgverlener.

## **Hypofractionering**

#### **Aanbevelingen:**

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Hypofractionering van de postoperatieve bestraling van de borst of thoraxwand, alsmede de regionale klieren, kan universeel worden toegepast, zolang de tolerantie van de normale weefsels niet overschreden wordt.

#### **Literatuurbespreking:**

Tot 2010 werd 25x2 Gy al of niet met een boost gegeven in fracties van 2 Gy, als standaard fractionering gezien bij radiotherapie van de totale borst en bij radiotherapie van de thoraxwand. In een aantal opeenvolgende gerandomiseerde trials uit Groot-Brittannië en uit Canada is gebleken dat een fractioneringsschema van 15-16 x 2,66 Gy tot een even lage 10-jaars lokale recidief kans leidt, met een ten minste even goed cosmetisch resultaat.

De gelijkwaardigheid van hypofractionering met standaardfractionering lijkt op te gaan voor patiënten met pT1-3N0-1M0 tumoren, al zijn er binnen deze classificaties subcategorieën met relatief weinig patiënten. Hoewel in de Whelan trial in eerste instantie aanwijzingen gevonden werden dat hypofractionering bij graad 3 tumoren mogelijk tot een hoger lokaal recidief percentage leidde [Whelan 2010], werd dat in een latere analyse niet bevestigd [Bane 2014]. Ook in de START A en B trials werd dit niet gevonden [Haviland 2010]. In deze studies werd het beperkte aantal patiënten dat ook regionaal bestraald werd, niet apart geanalyseerd. Hoewel er geen bewijs is dat deze hypofractionering eveneens tot gelijkwaardige resultaten leidt in geval van regionale bestraling, is dit zeker niet bij voorbaat gecontra-indiceerd. Met adequate hedendaagse radiotherapietechnieken, waarbij de radiotherapievelen op de borst nauwkeurig aansluiten op de radiotherapievelen voor de regionale klierbestraling, kan hypofractionering ook hier zeker overwogen worden. Hetzelfde geldt voor hypofractionering na mastectomie: hoewel er geen apart bewijs is voor hypofractionering in geval van mastectomie, lijken er geen zwaarwegende redenen te zijn hier af te zien van hypofractionering

### Conclusies:

<b>Niveau 1</b>	Hypofractionering van de postoperatieve bestraling van een pT1-3N0-1M0 borstkanker met tumorvrije snijvlakken leidt tot een vergelijkbare vijfjaars overleving, lokale controle en cosmetiek in vergelijking met conventionele bestralingschema's.
	A1 James 2008
	A2 Bentzen 2008 (A), Bentzen 2008 (B), Hopwood 2010, Whelan 2010, Bane 2014

### Overwegingen:

Hypofractionering verkort de behandeling met radiotherapie en is daardoor voor zowel de logistiek in het ziekenhuis als voor de fysieke belasting voor de patiënt een vooruitgang.

## Regionale behandeling stadium I-II

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

#### Sterke aanbevelingen

Bij cT1-2N0 borstkanker is een schildwachtklier (SWK) biopsie geïndiceerd ten behoeve van lymfeklierstadiëring.

In geval van een cT1-2cN0 borstkanker en een negatieve (oksel) SWK of alleen geïsoleerde tumorcellen in de SWK (pN0(i+)(sn)) is aanvullende regionale therapie (OKD of radiotherapie) niet geïndiceerd.

Bij micrometastase(n) in de SWK (pN1(mi)(sn)) is in geval van radiotherapie van de hele borst bij borstsparende behandeling en adjuvante systemische behandeling, aanvullende regionale therapie (OKD of radiotherapie) niet geïndiceerd.

Periclavulaire radiotherapie (in combinatie met thoraxwand/borst) is geïndiceerd in geval van pN2 tumoren.

Parasternale radiotherapie is geïndiceerd in geval van evidente (door pathologie of beeldvorming bevestigde) macrometastasering in de parasternale klierketen

#### Zwakke aanbevelingen

Bij cT3N0 borstkanker en multifocaliteit is SWK-biopsie geïndiceerd ten behoeve van lymfeklierstadiëring; in geval van een negatieve oksel SWK of pN0(i+)(sn) is aanvullende regionale therapie (OKD of radiotherapie) niet geïndiceerd.

Overweeg bij cT1-2 en macrometastase(n) in de SWK (pN1(sn)) na borstsparende therapie, aanvullende



regionale behandeling (OKD of radiotherapie, in onderling overleg met de patiënt); overweeg in geval van <3 macrometastasen dan bij voorkeur radiotherapie van de oksel met of zonder meebestrallen periclavculaire klieren in plaats van een OKD.

Parasternale radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten met een tumor positieve oksel in combinatie met of een mediaal of centraal gelegen tumor, of met aangetoonde parasternale drainage.

### Expert opinion

Bij cT1-2 en macrometastase(n) in de SWK (pN1(sn)) is in geval van mastectomie zonder radiotherapie van de thoraxwand, aanvullende regionale behandeling (OKD of radiotherapie) geïndiceerd.

Bij micrometastase(n) in de SWK, pN1(mi)(sn), in geval van mastectomie, radiotherapie thoraxwand en adjuvante systemische therapie dient regionale behandeling achterwege te blijven, naar analogie van de situatie bij borstsparende behandeling. In het geval dat er geen radiotherapie thoraxwand en/of geen systemische behandeling gegeven wordt, kan eveneens overwogen worden geen aanvullende regionale therapie (OKD of radiotherapie) te geven. Overweeg okselbehandeling (radiotherapie van de oksel level 1 en 2, of OKD) in geval van aanwezigheid van risicofactoren voor het hebben van meer positieve klieren.

In geval van laag risico op okselklierrecidief, kan overwogen worden de pN1(sn) oksel niet te behandelen (Guiliano). Er is geen duidelijk gedefinieerde pN1(sn) subgroep welke geen okselbehandeling behoeft. Regionale behandeling (OKD of radiotherapie) verdient vooralsnog de voorkeur.

Indien gekozen wordt voor regionale bestraling, overweeg dan om bij intermediate risico de bestraling te beperken tot level 1 en 2, en bij hoog risico de behandeling van level 1 en 2 uit te breiden met de periclavculaire klieren, conform de AMAROS trial. Voor de indeling intermediate/hoog risico op een regionaal recidief, kunnen nomogrammen behulpzaam zijn om de kans op tumor houdende axillaire non-sentinel nodes in te schatten, zodra deze gevalideerd zijn voor de Nederlandse situatie. Als intermediate risico kunnen beschouwd worden beperkte betrokkenheid van de SWK ( $\leq 2$  macrometastasen) én in afwezigheid van risicofactoren zoals graad 3, lymf en/of angio-invasieve groei, tumorgrootte >3 cm, leeftijd <40 jaar, triple negativiteit, én in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie; als hoog risico zou beschouwd kunnen worden uitgebreidere aantasting van de SWK's (>2 macrometastasen), of indien er risicofactoren aanwezig zijn in combinatie met een macrometastase, of indien er geen adjuvante systemische therapie wordt gegeven. Deze overwegingen kunnen op lokaal niveau individueel ingevuld worden..

*Gezien de beperkte evidence voor het wegen van risicofactoren, is er geen strikt schema opgenomen. Gedeelte besluitvorming over de inzet en aard van behandeling van de oksel met een goed geïnformeerde patiënt heeft derhalve in de pN1(mi)(sn) en pN1(sn) situatie een toegevoegde waarde.*

pN1 na OKD: geen indicatie voor radiotherapie van de oksel level 1 en 2; radiotherapie van de periclavculaire klieren kan overwogen worden

In geval van cT1-4, cN0, met een mediale/centrale ligging kan bij aangetoonde parasternale drainage en/of aanwezigheid van andere risicofactoren, kan parasternale radiotherapie overwogen worden.

### Samengevatte aanbevelingen voor cT1-2N0 met een positieve SWK

	Na borstsparende behandeling, of mastectomie <b>met</b> radiotherapie thoraxwand	Na mastectomie <b>zonder</b> radiotherapie thoraxwand
pN0(i+)	Geen aanvullende regionale behandeling (SA)	
pN1mi(sn)	Geen aanvullende regionale behandeling, in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie (ZA in geval van borstsparende therapie; EO in geval van mastectomie);  In afwezigheid van adjuvante systemische therapie kan eveneens overwogen worden aanvullende regionale behandeling achterwege te laten (EO);	Overweeg aanvullende regionale behandeling achterwege te laten in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie (EO);  In afwezigheid van adjuvante systemische therapie kan eveneens overwogen worden aanvullende regionale behandeling achterwege te laten (EO);

	Bij intermediair of hoog risico op een regionaal recidief overweeg radiotherapie level 1 en 2 (EO).	Bij intermediair of hoog risico op een regionaal recidief overweeg radiotherapie level 1 en 2 (EO).
pN1 (sn)	Er is een ongedefinieerde groep die waarschijnlijk geen aanvullende regionale behandeling nodig heeft. Vooralsnog heeft regionale behandeling (OKD of radiotherapie) de voorkeur. Uitgebreidheid van okselbehandeling (OKD vs. radiotherapie level 1 en 2 vs. level 1 t/m 4) is afhankelijk van het ingeschatte recidief risico (EO)	Aanvullende regionale behandeling (OKD of radiotherapie) (EO) is geïndiceerd.

SA = Sterke aanbeveling; ZA = Zwakke aanbeveling; EO = Expert Opinion

## SWK-biopsie of OKD

### Aanbevelingen:

[Aanbevelingen](#) staan gebundeld.

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Regionale behandeling bij borstkanker heeft als doel een optimale regionale tumorcontrole. Daarnaast kan dit bij sommige patiënten resulteren in een verbeterde overleving [Whelan 2015, Poortmans 2015, EBCTCG 2014] en bijdragen tot het verkrijgen van prognostische informatie.

#### De okselklierdissectie (OKD)

De okselklierdissectie wordt in het algemeen gereserveerd voor de behandeling van de cN+ oksel die niet neoadjuvant behandeld wordt. Bij een recidief in oksellevel 1-3 heeft de OKD een rol (zie module recidief). Een OKD geeft aanzienlijke morbiditeit, waarbij pijn, dysesthesie, functiebeperking van het schoudergewricht en lymfoedeem van de arm de ernstigste vormen van morbiditeit zijn. Een OKD bij cN1 resulteert in een recidiefpercentage van minder dan 0,5% na 5 jaar [Donker 2014].

#### De schildwachtklier-biopsie (SWK)

De SWK-biopsie is de methode van voorkeur voor de identificatie van lymfekliermetastasen bij patiënten met klinisch en echografisch onverdachte oksellymfeklieren [Krag 2010]. De verschillende onderzoeken tonen aan dat met de nodige ervaring in meer dan 95% van de patiënten een SWK gevonden kan worden en dat deze de aan- of afwezigheid van okselkliermetastasen bij 95% (84-100%) betrouwbaar voorspelt [Sandrucci 1999, Konstantiniuk 2007, Straver 2010]. De SWK-biopsie bij T1cN0-tumoren is een veilig alternatief voor een OKD [Veronesi 2006, Krag 2010]. Dit wordt bevestigd in diverse niet-gerandomiseerde Nederlandse onderzoeken waarin ook T2-tumoren waren geïnculdeerd (1.467 patiënten, mediane follow-up 30-65 maanden) [de Kanter 2006, Heuts 2007, Torrena 2004, Kuijt 2007]. De beste resultaten worden verkregen als er gebruik wordt gemaakt van de combinatie van preoperatieve lymfoscintigrafie met radiocolloïd, en peroperatieve injectie met Patent Blue.

De SWK-biopsie is geïndiceerd voor patiënten met cT1-2N0M0 borstkanker. De SWK-biopsie geeft in tegenstelling tot de OKD aanzienlijk minder functiebeperking van het bewegingsapparaat [Cairns 1999, Chetty 2000, Veronesi 2003, Fleissig 2006, Ashikaga 2010].

Voor SWK-biopsie bij DCIS wordt verwezen naar [Preoperatieve diagnostiek van het DCIS](#), voor SWK-biopsie bij neoadjuvante systemische therapie naar [Neoadjuvante systemische therapie](#) en voor SWK-biopsie tijdens zwangerschap naar [Zwangerschap en fertiliteit](#).

Indien de SWK-biopsie niet succesvol is, kan voor een wait-and-see beleid worden gekozen, indien de kans op lymfekliermetastasen minder dan 5% is (DCIS, micro-invasie). Dit percentage is gebaseerd op de geaccepteerde fout negativiteit van de SWK. In andere gevallen kan afhankelijk van het risico op lymfekliermetastasen een afwachtend beleid (OKD of radiotherapie van de oksel) overwogen worden.

**Multifocale/multicentrische tumoren en cT3 tumoren**

Het dilemma aangaande de SWK hierbij wordt gevormd door onduidelijkheid ten aanzien van de lymfedrainage vanuit de tumor. In sommige studies wordt bepleit dat iedere tumor zijn eigen lymfdrainagepatroon heeft waardoor het bepalen van de injectieplaats van de radioactieve stof moeilijk wordt [Estourgie 2004] met het gevolg dat schildwachtklieren gemist kunnen worden en het percentage foutnegatieven toeneemt [Ozmen 2002, Tousimis 2003, Veronesi 1999]. Om deze reden wordt bepleit terughoudend te zijn bij het uitvoeren van een SWK-biopsie bij multicentriciteit [Schule 2007]. Knauer (2006) bepleit echter dat het lymfdrainagepatroon van de gehele borst uniform is en dat de radioactieve stof op vele plaatsen in de borst geïnjecteerd kan worden en dat multifocaliteit/multicentriciteit geen contra-indicatie is voor het verrichten van een SWK-biopsie.

Spillane (2011) concludeert dat de negatief voorspellende waarde van een SWK-biopsie bij grote en multifocale/multicentrische tumoren onzeker is, met name door het ontbreken van gerandomiseerde studies bij deze groepen en vanwege de heterogene resultaten van niet gerandomiseerd onderzoek. Men kan derhalve niet stellen dat een SWK-biopsie bij multifocale/multicentrische tumoren bij voorbaat gecontraïndiceerd is. Wel moet men zich realiseren dat bij multicentriciteit en multifocaliteit er a priori al een grotere kans op lymfekliermetastasering bestaat.

Dit zelfde kan gezegd worden over cT3 tumoren; er zijn geen data die de negatief voorspellende waarde van de SWK specifiek in deze groep hebben uitgezocht; men kan echter niet stellen dat de SWK-biopsie in deze gevallen bij voorbaat gecontraïndiceerd is, maar de a priori kans op lymfekliermetastasering is uiteraard wel groter.

**Conclusies:**

<b>Niveau 2</b>	Bij cT1-2N0 borstkanker kan de okselklierstatus door middel van een SWK-biopsie met een betrouwbaarheid van ten minste 95% worden vastgesteld.
	B de Kanter 2006, Heuts 2007, Torrenza 2004, Kuijt 2007, Straver 2010

**Overwegingen:**

Indien het radiocolloïd intra- of peritumoraal wordt geïnjecteerd, wordt in bijna 20% van de gevallen scintigrafisch parasternale afvloed gevonden [Heuts 2008, Hindie 2013]. Gezien het ontbreken van harde evidence ten behoeve van de therapeutische consequenties (zie verder, parasternale bestraling) kan geen duidelijk advies gegeven worden voor intratumorale danwel peri-areolaire injectie. Voor het routinematig bioteren van een parasternale SWK wordt in de literatuur geen eenduidig advies gegeven [Rutgers 2004; Fabry 2004; van der Ent 2001; Lyman 2005; Wouters 2007]. In individuele gevallen kan worden besloten tot biopsie van deze schildwachtklieren. Indien metastasen worden aangetoond, heeft dit gegeven in multivariaat analyse geen effect op overleving [van Dalen 2015]. Aantasting van parasternale klieren bij een pN0 oksel is prognostisch ongunstiger dan helemaal geen klier aantasting. Bij parasternale klier aantasting wordt parasternale radiotherapie en het geven van adjuvante systemische therapie geadviseerd.

**Beleid bij positieve SWK****Aanbevelingen:**

[Aanbevelingen](#) staan gebundeld

**Literatuurbespreking:****Deze module is in 2017 gereviseerd**

Vier systematische reviews vergeleken de SWK-biopsie alleen versus SWK-biopsie en aanvullende okselklierdissectie (OKD) in patiënten met borstkanker en een positieve SWK [Glechner 2013, Ram 2014, Rao 2013, Wang 2013]. De review van Ram is de meest volledige en heeft de beste kwaliteit. Ram poolde de resultaten van drie gerandomiseerde studies, maar slechts één van deze studies includeerde patiënten met macrometastasen in de SWK [Giuliano 2010, Giuliano 2011]. De twee andere studies betreffen patiënten met alleen micrometastasen in de SWK [Galimberti 2013, Sola 2013].

De literatuurzoektocht van Ram was uitgebreid en de meta-analyse werd correct uitgevoerd. Aparte

resultaten voor patiënten met meer dan één micrometastase werden niet gerapporteerd. In de AMAROS studie werden patiënten met een cT1-2 tumor en een positieve SWK gerandomiseerd tussen een OKD en bestraling van de oksel en periclavculaire klieren (level 1 t/m 4) [Donker 2014].

### **RCT's bij pN1(mi)(sn) (micrometastasen)**

Galimberti (2013) randomiseerde 931 patiënten met borstkanker  $\leq$ pT2, cN0 en SWK's met metastasen  $\leq$ 2 mm (dat wil zeggen: micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen) naar OKD versus geen OKD. 96% van de patiënten kreeg adjuvante systemische therapie, en bijna 70% ontving ook radiotherapie (RT) op de gehele borst. Na een mediane follow-up van 5 jaar manifesteerde een regionaal recidief zich in 1/464 patiënten na OKD en in 5/467 patiënten zonder OKD. Afstandsmetastasering trad op in 34/464 patiënten met OKD en in 25/467 patiënten zonder OKD. Dit was met een 5-jaars DFS van 84,4% versus 87,8% ( $p=0,16$ ) en een 5-jaars OS niet significant onderling verschillend (HR 0,89; 95%CI 0,52-1,54). Galimberti rapporteerde significant meer sensorische neuropathie (18% versus 12%,  $p=0,012$ ), lymfoedeem (13% versus 3%,  $p<0,0001$ ) en motorische neuropathie (8% versus 3%,  $p=0,0004$ ) na OKD. De studie van Galimberti was niet geblindeerd, en had dus een hoog risico op bias voor subjectieve uitkomsten (maar een laag risico op bias voor objectieve uitkomsten).

Sola [2013] randomiseerde tussen 2001 en 2008, 233 patiënten met borstkanker  $<3,5$  cm, cN0 en één of meer micrometastatische SWK's (inclusief geïsoleerde tumorcellen) naar OKD versus geen OKD. Na een mediane follow-up van 62 maanden trad een locoregionaal recidief op in 2/112 patiënten met OKD versus in 1/121 patiënten zonder OKD. Afstandsmetastasering trad op in 1/112 patiënten na OKD en in 0/121 patiënten zonder OKD, zonder significant verschil in DFS ( $p=0,33$ ) of in OS. Alle patiënten kregen adjuvante systemische therapie, en 90% van de patiënten ontving ook bestraling van de borst. De studie van Sola heeft een hoog risico op bias door de onduidelijke allocation concealment, afwezige blinding en ontbreken van een intention-to-treat analyse. Door afwezigheid van blinding en de lage recidief incidentie in alle studies is de kwaliteit van het bewijs van de bovengenoemde RCT's matig. Over het verschil in effect op okselrecidief, metastasevrije- of totale overleving tussen wel of geen OKD bij patiënten met borstkanker en (een) positieve schildwachtklier(en) (pN1(sn) micro) kan derhalve geen duidelijke uitspraak gedaan worden.

In een meta analyse concludeert Ram dat okselklierbehandeling bij micrometastasen achterwege kan gelaten worden, omdat er geen effect op overleving of ziektevrije overleving aangetoond kan worden.

### **RCT's bij pN1(sn) (macrometastasen)**

In de Z-0011 trial werden 856 patiënten met cT1-2N0 borstkanker (sparende behandeling) en maximaal twee positieve SWK's (gedetecteerd op vriescoupe) naar aanvullende OKD of geen aanvullende behandeling gerandomiseerd [Giuliano 2010, Giuliano 2011]. Het merendeel van de patiënten kreeg adjuvante systemische therapie (97% in SWK arm en 96% in OKD arm). In de SWK arm was bij 44,8% van de patiënten met een metastase in de SWK, sprake van SWK micrometastase(n) versus 37,5% in de OKD arm. Mediane follow-up van 6,3 jaar toonde bij 0,9% een regionaal recidief in de SWK arm versus 0,5% in de OKD arm zonder significant verschil in de 5-jaars DFS of OS (HR resp. DFS 0,82; 95%CI 0,58-1,17 en OS 0,79; 95%CI 0,56-1,10). Deze studie heeft een onduidelijk risico op bias voor objectieve, en een hoog risico op bias voor subjectieve uitkomsten, omdat er geen geblindeerde toewijzing (allocation concealment) gerapporteerd werd. In de AMAROS trial (4.806 deelnemers) werden 681 van de SWK positieve patiënten behandeld met radiotherapie op de oksel en periclavculaire klieren, en 744 patiënten met een OKD [Donker 2014]. Het okselrecidiefpercentage na 5 jaar bedroeg respectievelijk 1,19% (95%CI 0,31-2,08) versus 0,43% (95%CI 0,00-0,92). De geplande non-inferiority test had onvoldoende power door het kleine aantal recidieven. Er was evenmin een significant verschil in de 5-jaars DFS en in de 5-jaars OS tussen OKD en radiotherapie (HR DFS 1,18; 95%CI 0,93-1,51 resp. OS 1,17; 95%CI 0,85-1,62). De lymfoedeemincidentie na 5 jaar was ongeveer dubbel zo hoog na OKD (klinisch: 23% versus 11%,  $p<0,0001$ ; 10% armotrek toename: 13% versus 6%,  $p=0,0009$ ) [Donker 2014]. Dit leidde echter niet tot een meetbaar verschil in kwaliteit van leven. De studie van Donker heeft een laag risico op bias voor objectieve uitkomsten (zoals totale overleving). Door de afwezigheid van blinding is er echter een hoog risico op bias voor uitkomsten zoals schadelijke effecten en levenskwaliteit. Donker voerde ook enkele subgroep analyses uit, maar zonder gestratificeerde randomisatie vooraf.

Onafhankelijk van de aard van de okselbehandeling (radiotherapie (van de oksel en periclavculaire klieren) en okselklierdissectie) in patiënten met borstkanker en (een) positieve schildwachtklier(en) is de regionale recidief incidentie minimaal [Donker 2014]. Zowel in Z-0011 als AMAROS zijn jonge patiënten en patiënten met hoger ziektestadium ondervertegenwoordigd. In een meta analyse suggereert Ram, op basis van alleen de Z0011 studie, dat overwogen kan worden de okselklierbehandeling bij macrometastasen achterwege te laten, omdat er geen effect op overleving of ziektevrije overleving aangetoond kan worden.

**Kwaliteit van leven**

Donker rapporteerde geen significant verschil in levenskwaliteit tussen de beide behandelgroepen, maar kwantitatieve resultaten werden niet gepubliceerd. Giuliano, Galimberti en Sola rapporteerden geen resultaten over kwaliteit van leven.

**Vroegtijdige schadelijke effecten**

Donker rapporteerde significant meer patiënten met klinische tekenen van lymfoedeem één jaar na OKD versus radiotherapie (28% versus 15%,  $p < 0,0001$ ). Het aantal patiënten met een toename van minstens 10% van de armomtrek één jaar na OKD versus bestraling verschilde niet significant (8% versus 6%,  $p = 0,497$ ). Ook de range of motion verschilde niet significant na één jaar ( $p = 0,29$ ). Giuliano rapporteerde significant meer patiënten met chirurgische morbiditeit (wondinfectie, oksel-seroom, paresthesie) na OKD versus SWK biopsie alleen (70% versus 25%;  $p < 0,001$ ). Galimberti en Sola rapporteerden geen gegevens over vroegtijdige schadelijke effecten.

**Laattijdige schadelijke effecten**

Galimberti rapporteerde significant meer sensorische neuropathie (18% versus 12%,  $p = 0,012$ ), lymfoedeem (13% versus 3%,  $p < 0,0001$ ) en motorische neuropathie (8% versus 3%,  $p = 0,0004$ ) na OKD in vergelijking met geen OKD. Donker rapporteerde significant meer patiënten met klinische tekenen van lymfoedeem vijf jaar na OKD versus radiotherapie (23% versus 11%,  $p < 0,0001$ ). Ook waren er significant meer patiënten met een toename van minstens 10% van de armomtrek vijf jaar na OKD versus radiotherapie (13% versus 6%,  $p = 0,0009$ ). De range of motion van de arm/schouder verschilde niet significant na vijf jaar ( $p = 0,47$ ). Giuliano en Sola rapporteerden geen gegevens over laattijdige schadelijke effecten.

**Conclusies:  
(GRADE)**

Bij patiënten met borstkanker en (een) positieve schildwachtklier(en) is de regionale recidief incidentie onafhankelijk van de aard van de okselbehandeling (radiotherapie (van de oksel en periclavculaire klieren) en okselklierdissectie) minimaal.

Donker 2014, Galimberti 2013, Giuliano 2011, Sola 2013

Bij patiënten met borstkanker en (een) positieve SWK(s), die een borstsparende behandeling ondergaan leidt een okselklierdissectie niet tot een betere 5-jaars ziektevrrije of totale overleving dan geen okselklierdissectie.

Donker 2014, Galimberti 2013, Giuliano 2011, Sola 2013

Bij patiënten met borstkanker en (een) schildwachtklier (micro)metastase(n) leidt een okselklierdissectie tot significant meer lymfoedeem en sensomotorische neuropathie dan radiotherapie of geen verdere okselbehandeling.

Donker 2014, Galimberti 2013, Giuliano 2011, Sola 2013

Radiotherapie van de oksel en periclavculaire klieren leidt niet tot slechtere 5-jaars ziektevrrije of totale overleving dan een okselklierdissectie.

Donker 2014

*De algehele kwaliteit van bewijs, beoordeeld volgens de GRADE methodiek, is laag tot zeer laag.*

**Overwegingen:****pN1(mi)(sn)**

Patiënten met (een) micrometastase(n) in de SWK hebben een risico van ongeveer 20% op niet-SWK betrokkenheid, afhankelijk van de primaire tumorkenmerken. De recidiefkans hangt mede af van het toepassen van radiotherapie van de borst of thoraxwand, en adjuvante systemische therapie. In geval van adjuvante systemische therapie en radiotherapie van de borst of thoraxwand dient de oksel niet aanvullend behandeld te worden [Galimberti 2013, Sola 2013].

Uit een ruim aanbod van retrospectieve literatuur komt naar voren dat vooral lymf- en/of angioinvasie, Bloom Richardson gradering (G3 vs. G1-2), afmeting van de primaire tumor ( $< > 3$  cm), leeftijd ( $< > 40$  jaar), en triple negativiteit invloed hebben op de kans op een regionaal klierrecidief [Nottegar 2016, Metzger-Filho 2013, Nguyen 2008, Aalders 2016, McGhan 2012, Livi 2006, Yates 2012]. Een combinatie van deze

factoren kan meegewogen worden om te bepalen of in een individuele situatie behandeling van de oksel wordt voorgesteld bij pN1(mi)(sn). Subgroep analyses door Donker en Guiliano identificeerden geen risicofactoren voor DFS.

### **pN1(sn)**

Er zijn geen studies voorhanden die het effect van radiotherapie van de oksel (level 1 en 2) versus oksel met periclavculaire klieren (level 1 t/m 4) evalueerden. Met enige voorzichtigheid kunnen we uit de AMAROS trial aannemen dat radiotherapie van de oksel met periclavculaire klieren waarschijnlijk even veilig is als een OKD. Indien er een indicatie is voor regionale behandeling kan op basis van deze trial besloten worden de oksel inclusief de periclavculaire klieren te bestralen in plaats van een OKD. Afzien van okselbehandeling bij beperkte metastasering in de SWK is op basis van de Z-0011 trial te verdedigen. In de Z-0011 trial is de radiotherapie op de borst in een deel van de patiënten uitgebreid naar de hoge oksel (hoge tangentiële velden 50%) en ook naar de supraclaviculaire regio (drie velden techniek 18%) [Jagsi 2014]. Dat maakt het onduidelijk of (een deel van) de resultaten toegeschreven kunnen worden aan de (partiële) radiotherapie van de oksel.

Alle genoemde RCT's hebben belangrijke tekortkomingen, waaronder een korte follow-up en lage incidentie van regionale recidieven, zoals ook beschreven bij het literatuuroverzicht.

Deze twee uitersten van behandelingen: geen expliciete okselbehandeling vs. radiotherapie oksel inclusief de periclavculaire klieren, leiden in sommige gevallen ongetwijfeld tot onder-, respectievelijk overbehandeling. Het lijkt niet onlogisch om bekende risicofactoren voor een regionaal recidief, zoals BR graad 3, lymf- of angio-invasieve groei, tumorgrootte > 3 cm, leeftijd < 40 jaar, en triple negativiteit [Metzger-Filho 2013, Nguyen 2008, Aalders 2016, McGhan 2012, Livi 2006, Yates 2012] mee te laten wegen in het advies tot behandeling: radiotherapie van alleen oksel (level 1 en 2) voor patiënten met een voorspeld matig risico op regionaal recidief. Hierbij is ruimte voor gedeelde besluitvorming met de patiënt, waarin complicaties en winst van OKD, radiotherapie van de oksel en afwachtend beleid worden afgewogen.

Er zijn weinig harde gegevens voorhanden met betrekking tot welk relatief gewicht toegekend kan worden aan de patiënt- en tumorkarakteristieken die als risicofactoren voor een verhoogde kans op een regionaal recidief beschouwd kunnen worden, apart of in combinatie. Het is dan ook niet goed mogelijk sterke uitspraken te doen over de mate van risico op een regionaal recidief, en daaruit voortvloeiende aanbevelingen. Er zijn verschillende internationale nomogrammen om de kans op additionele lymfekliermetastasen in te schatten bij een positieve SWK; deze blijken echter in de Nederlandse setting nog onvoldoende voorspellende waarde te hebben [van der Hoven 2015a]. In Nederland is eveneens een nomogram ontwikkeld, dat echter buiten de tien deelnemende centra aanvullende validatie behoeft en niet expliciet voorspelt voor zeer uitgebreide klieraantasting (>3 positieve klieren) [van der Hoven 2015b]. Het verschil in lymfoedeem na bestraling versus OKD maakt dat bij een positieve SWK behandeling van de oksel, indien nodig geacht, de okselbehandeling bij voorkeur met radiotherapie gebeurt. Hierbij is ruimte voor gedeelde besluitvorming met de patiënt, met een afweging van complicaties en winst van OKD, radiotherapie van de oksel en afwachtend beleid.

Alle RCT's over pN1(mi)(sn) en pN1(sn) hebben uitsluitend [Guliano 2011] of hoofdzakelijk [Donker 2014, Galimberti 2013, Sola 2013] patiënten met borstsparende behandeling geïncludeerd. Van de daarbij horende radiotherapie van de borst is bekend dat een deel van de oksel onbedoeld meebestraald is, hetgeen een gunstig effect op de regionale recidiefkans kan hebben gehad. Bovendien werden bijna alle patiënten ook systemisch adjuvant behandeld, wat het risico op een locoregionaal recidief verder deed afnemen [Mamounas 2014]. Bij de keuze voor het achterwege laten of beperken van de behandeling van de oksel dient met deze factoren rekening gehouden te worden.

### **Radiotherapie oksel level 1 t/m 4 na OKD**

Er is weinig literatuur beschikbaar over de relatie tussen het aantal positieve klieren en de kans op regionaal recidief. Recht (1999) analyseerde de locoregionale recidieven bij 2016 patiënten, die behandeld waren met mastectomie inclusief een OKD, en chemotherapie maar zonder radiotherapie, in 4 gerandomiseerde ECOG-trials. Hieruit bleek dat locoregionale recidieven het meest frequent voorkomen op de thoraxwand en periclaviculair, echter zelden axillair. Daarom wordt radiotherapie van oksel level 1 en 2 niet routinematig aanbevolen na een OKD, tenzij de chirurg of patholoog twijfelt over vrij van tumor zijn van de snijvlakken.

Recht et al vonden dat het risico op een locoregionaal recidief na 10 jaar 12,9% was bij 1-3 positieve klieren, en 28,7% voor patiënten met meer dan 3 positieve klieren. In de meeste studies wordt dan ook in geval van  $\geq$  pN2 een indicatie gesteld voor postoperatieve radiotherapie van de periclavculaire klierketen

(level 3-4 van de oksel) en thoraxwand/borst. De gegevens over de locoregionale recidief kans bij een positieve okseltop of bij kapsel doorbraak zijn conflicterend; daarom kan er geen duidelijke uitspraak gedaan worden over noodzaak tot radiotherapie in deze gevallen.

Voor patiënten met een pN1 tumor ligt de situatie complexer en genuanceerder. Hoewel de hierboven beschreven chirurgische studies hebben laten zien dat een OKD geen invloed heeft op de overleving in geval van pN+, hebben een aantal radiotherapeutische studies wel een geringe winst in (ziektevrije) overleving laten zien van regionale bestraling. Een meta-analyse uitgevoerd door de Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group heeft laten zien dat aanvullende locoregionale bestraling bij patiënten met positieve klieren een ziektevrije en totale overlevingswinst geeft (5% na 20 jaar) waarbij de winst in totale overleving echter pas 5-10 jaar na behandeling duidelijk begint te worden. Twee recentere, gerandomiseerde studies ([Whelan 2015, Poortmans 2015]), bevestigen de ziektevrije- en metastasen-vrije overlevingswinst na regionale radiotherapie, waarbij in de Whelan studie alle regionale klierstations bestraald werden, en in de EORTC-studie alleen de parasternale en periclavculaire (level 3 en 4) klierstations inclusief het niet-geopereerde deel van de oksel (deel level 2 – interpectoraal). Ze tonen echter geen significante verbetering in de totale overleving.

Als mogelijke verklaringen voor de tegenstrijdige bevindingen na chirurgische regionale behandeling en radiotherapeutische regionale behandeling worden genoemd:

1. De follow-up van de chirurgische studies is nog onvoldoende lang, zodat een eventuele winst in locoregionale controle zich nog niet kan vertalen in een betere overleving.
2. De radiotherapie studies hebben weliswaar een lange follow-up, ze zijn echter verricht in een periode van andere en minder adequate chemotherapie. Hierdoor is de absolute kans op een locoregionaal recidief zonder radiotherapie in deze studies aanzienlijk hoger dan tegenwoordig. Als gevolg hiervan is de absolute winst in locoregionale controle ten gevolge van de radiotherapie tegenwoordig waarschijnlijk lager. Daar staat tegenover dat met de huidige radiotherapietechnieken, de therapeutische ratio vermoedelijk hoger is, doordat er minder geographical misses plaats vinden, en er minder gezond weefsel bestraald wordt.
3. De EBCTCG analyses laten zien dat er een relatie is tussen het voorkomen van een locoregionaal recidief en de kans op overleving; over het geheel genomen werd gevonden dat het voorkomen van 4 locoregionale recidieven 1 leven redde. Het is aannemelijk, dat deze verhouding verschillend ligt per risicogroep: Indien de kans op metastasen op afstand erg groot is (ofwel op grond van de tumorkenmerken ofwel omdat geen adequate systemische therapie gegeven is), zal het risico op overlijden nauwelijks beïnvloed worden door de lokale controle. Andersom, als het risico op afstandsmetastasen vrijwel nul is (ofwel op grond van tumorkenmerken, ofwel omdat er de perfecte systemische therapie is), zal het risico op overlijden eveneens nauwelijks beïnvloed worden door de lokale controle. Daarom is alleen bij de groep met een 'intermediate' risico de verwachting dat adequate locoregionale controle door vertaalt naar een betere overleving [Poortmans 2014].
4. De EBCTCG-analyses laten zien dat radiotherapie vrijwel in alle gevallen de kans op een locoregionaal recidief met een factor 3-4 vermindert.

Samengevat betekent dit dat er bij pN1 tumoren onduidelijkheid is met betrekking tot:

1. De kans op een locoregionaal recidief zonder bestraling
2. De kans dat verbeterde locoregionale controle zich vertaalt in een betere overleving.

Bij het stellen van de indicatie voor lokale en periclavculaire radiotherapie in geval van pN1 tumoren, dienen daarom ook andere risicofactoren, alsmede de voorkeur van de patiënt, meegewogen te worden.

### **Parasternale bestraling**

De behandeling van de parasternale klierketen is al lang een punt van discussie. Parasternale recidieven worden slechts zeer zelden gevonden [Recht 1999]. Daarom is de enige uitgesproken indicatie voor parasternale bestraling de aanwezigheid van een of meer macroscopische parasternale metastasen. Er zijn slechts weinig studies die het effect van electieve parasternale bestraling alleen onderzocht hebben [Thorsen 2016, Hennequin 2013]; meestal werd parasternale bestraling gecombineerd met periclavculaire [Poortmans 2015] en/of okselbestraling [Whelan 2015]. De gerandomiseerde trials lieten wel beperkte winst zien in ziektevrije overleving, en in ziektespecifieke overleving, echter niet in totale overleving. Alleen de studie van Thorsen liet wel een overlevingswinst zien; hoewel dit geen gerandomiseerde studie was, is het risico op bias in deze studie zeer gering: patiënten met rechtszijdige borstkanker kregen wel parasternale bestraling, patiënten met linkszijdige borstkanker niet. Het overall beeld dat naar voren komt

uit deze studies is (naar analogie met de periclavculaire bestraling) dat patiënten met een hoog risico op subklinische ziekte in de parasternale klieren waarschijnlijk een verbetering in ziektevrije overleving en mogelijk ook in de overleving kunnen verwachten van parasternale bestraling. Omdat in deze studies echter nog geen trastuzumab werd gegeven, is het nog lastig om een eenduidig advies te geven over de indicatie voor parasternale bestraling.

Zoals beschreven bij periclavculaire bestraling, dienen daarom risicofactoren van de primaire tumor meegewogen te worden bij de indicatiestelling, alsmede de voorkeur van de patiënt. Bij parasternale bestraling kan eveneens meewegen het al of niet gemetastaseerd zijn naar de oksel en de kans op drainage naar de parasternale klieren. Omdat slechts 20% van de borsttumoren daadwerkelijk drainage geeft naar de parasternale klierketen [Heuts 2008, Hindie 2012], kan overwogen worden deze subgroep nader te identificeren. Zo is bekend dat mediale en centrale tumoren frequenter naar parasternaal draineren dan lateraal gelegen tumoren. Tevens kan overwogen worden om de SWK-biopsie uit te voeren met intratumorale injectie, om te identificeren of parasternale drainage aanwezig is, en zodat evt. een SWK parasternaal verwijderd kan worden.

Samengevat zijn evidente indicaties voor parasternale bestraling (in geval van niet gemetastaseerde ziekte):

- Een PA positieve parasternale SWK
- FDG uptake van een parasternale klier op PET-CT
- Recidief in parasternale klier

Daarnaast kan overwogen worden parasternale bestraling toe te passen bij:

- bewezen drainage naar parasternaal in combinatie met een positieve oksel
- bij een mediaal of centraal gelegen tumor, ofwel bewezen drainage naar parasternaal met tegelijkertijd indicatie voor periclavculaire radiotherapie (d.w.z. pN2 ziekte, cT4 en/of (y)pT4, positieve mediale okseltop, periclaviculair recidief)

Bij een pN+ tumor zonder parasternale drainage, evenals in geval van pN0(sn) en wel parasternale drainage, is de indicatie voor parasternale bestraling onduidelijk.

De cardiale comorbiditeit dient altijd meegewogen worden in het besluit tot parasternale bestraling, alsmede andere risicofactoren en de wens van de patiënt.

## Inflammatoire borstkanker

### Aanbevelingen:

**Deze module is in ontwikkeling**



# Pathologie

## Aanbevelingen:

PALGA werkt continue aan het optimaliseren van de pathologie diagnostiek en verslaglegging. De invoer van de standaardverslaglegging (Synoptic Reporting) in de pathologie door middel van landelijke protocollen is daarbij essentieel: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. De bespreking van iedere patiënt in het multidisciplinaire overleg kan zo optimaal verlopen.

Landelijke protocollen worden regelmatig geactualiseerd, centraal gedistribueerd en automatisch geïmporteerd in de protocolomgeving van het laboratorium.

## Landelijke protocollen histologie

[Mammacarcinoom](#)

[Mammabiopsie](#)

Voor informatie, ondersteuning ter plaatse en helpdesk : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700). Of stuur een bericht naar [paul.seegers@palga.nl](mailto:paul.seegers@palga.nl) of [stichting@palga.nl](mailto:stichting@palga.nl)

## Werkgroep Protocollen

Om de protocolgebruikers een platform te bieden voor overleg is de werkgroep protocollen opgericht. Dit initiatief wordt gesteund door het Bestuur van de Stichting PALGA en door de NVVP.

Alle landelijke PALGA protocollen zijn goedgekeurd door de commissie beroepsuitoefening (CBU) van de NVVP.

TNM 8 (AJCC): (zie [bijlage 2](#))

TNM 8 (UICC): (zie [bijlage 3](#))

# Preoperatieve cytologische diagnostiek

## Aanbevelingen:

**Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan**

Wanneer kan primair gekozen worden voor cytologie?

Cytologie is geschikt voor de diagnostiek van evidente solide laesies (massa's), ongeacht of deze palpabel of niet-palpabel zijn, bijvoorbeeld als eendagsservice in het kader van een mammapoli.

Verplichte items pathologieverslag cytologische punctie

- kwaliteit en beoordeelbaarheid;
- inhoudelijke beschrijving;
- correlatie met de bevindingen bij beeldvorming;
- conclusie, waarbij aangeraden wordt de volgende categorieën te gebruiken:
  - ◆ geen diagnose, onvoldoende materiaal; *herhaling van cytologisch onderzoek of histologie geïndiceerd*;
  - ◆ normaal borstweefsel, geen afwijkingen; *overleg met radioloog over representativiteit; herhalen onderzoek bij twijfel*;
  - ◆ eenduidig benigne laesie, nl... (specificeren); *indien beeldvorming wordt verklaard door bevindingen kan voor afwachtend beleid worden gekozen*;
  - ◆ niet eenduidig benigne of verdacht voor maligniteit;
  - ◆ maligne.

Na cytologie moet alsnog histologie worden verkregen als:

- de cytologische uitslag valt in de categorie:
  - ◆ onvoldoende materiaal;

- ◆ herhaald negatief of onzeker;
- ◆ niet eenduidig benigne of verdacht voor maligniteit.
- neoadjuvante chemotherapie geïndiceerd is;
- zekerheid over het onderscheid DCIS versus IDC moet worden verkregen.

### Literatuurbespreking:

#### Cytologische dunne naald diagnostiek

Cytologische dunne naald diagnostiek onder palpatie of onder echogelegeide van afwijkingen die zich bij beeldvorming presenteren als een massa kent een hoge sensitiviteit en specificiteit, vergelijkbaar met die van het histologisch biopt., mits uitgevoerd door ervaren radiologen en cytopathologen. Dit maakt dat de methode zeer geschikt is voor de triage van vrouwen die zich presenteren met een massa in de borst waarvan men wil uitsluiten of het maligniteit betreft. Omdat de meerderheid van de vrouwen zich presenteert met een benigne afwijking, is in de cytologische sneldiagnostiek daar tegen zeer lage kosten snel uitsluitel over te geven. Meestal worden dan 1-2 puncties verricht, waarbij met een 18-23G naald meerdere passages door de laesie worden gemaakt. In ervaren handen kan ook de ER/PgR-gevoeligheid ermee worden bepaald. De nadelen zijn, dat cytologie niet geschikt is om alle vraagstellingen te beantwoorden of dat daarvoor niet de vereiste expertise aanwezig is. Als er wel sprake van maligniteit, dan kan eerst worden beoordeeld of de patiënt in aanmerking komt voor neoadjuvante behandeling op basis van grootte en uitbreiding of dat gelijk geopteerd wordt voor een primaire resectie. Het is daarbij ook belangrijk dat er de gelegenheid bestaat meerdere bipten te nemen voor aanvullende moleculaire analyses die in toenemende mate in de diagnostiek worden toegepast.

Voor diagnostiek van calcificaties en niet massa-vormende laesies wordt cytologie ongeschikt geacht. Toch zijn de cijfers van verschillende studies gebaseerd op de sen is er forse variatie in sensitiviteit (65-98%) en specificiteit (34-100%) [Willems 2012]. De resultaten van cytologische diagnostiek worden verder negatief beïnvloed als de vrouw jonger is dan 40 jaar, de tumor kleiner is dan 10 mm, als de procedure wordt uitgevoerd door een onervaren medewerker of als de beoordeling geschiedt door een onervaren patholoog [Boerner, 1999; Kerlikowske, 2003; Liao, 2004; Cobb, 2004]. De aanwezigheid van een cytopatholoog ten tijde van de procedure verhoogt de accuratesse [Helbich, 2004]. In een studie van Ljung (2001) was bij getrainde artsen het percentage inconclusieve puncties 2,4%; er waren geen foutnegatieven. Bij ongetrainde artsen liep het percentage inconclusieve puncties op tot 50,4% en het percentage foutnegatieve uitslagen tot 8,3%. De resultaten blijken niet afhankelijk van de discipline, maar van de expertise met betrekking tot de procedure.

### Conclusies:

Niveau 2	Cytologie is zeer sensitief en specifiek voor massa-vormende afwijkingen en derhalve zeer betrouwbaar voor triage tussen benigne en maligne afwijkingen van de borst, mits uitgevoerd door ervaren handen. Als aan deze voorwaarden door gebrek aan ervaren van bijvoorbeeld ervaren cytopathologie of het afwezigheid van een duidelijk te identificeren massa.
C	Willems 2012 Ljung 2001

### Overwegingen:

Doordat cytologie en histologie elkaar overlappen en deels aanvullen is hun rol in de huidige pre-operatieve diagnostiek minder scherp gedefinieerd dan voorheen. Belangrijker dan de keuze tussen cytologie of histologie is het overleg tussen chirurg, radioloog en patholoog. Zij formuleren onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld in het pre-operatief multidisciplinair overleg.

## Preoperatieve histologische diagnostiek

### Aanbevelingen:

**Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan**

## Verplichte items pathologie verslag histologische naaldbiopsie

- classificerende diagnose, waarbij wordt aangeraden de volgende categorieën te gebruiken:
  - ◆ benigne laesie, nl ..... (specificeren);
  - ◆ niet eenduidig benigne of verdacht voor maligniteit; in situ carcinoom (intraepitheliasle neoplasie als niet-obligate voorloper van invasief carcinoom);
  - ◆ maligne, nl ..... (specificeer: invasief, primair, metastase, etc.).
- correlatie met de bevindingen bij beeldvorming (met name de aan- of afwezigheid van microcalcificaties);

Op indicatie kunnen worden toegevoegd:

- status hormoonreceptoren en HER2;
- gradering (voor betrouwbare gradering van de tumor is een histologisch biopt minder geschikt dan tumorexcisie).

Wanneer kan primair gekozen worden voor histologie?

Histologie is geschikt voor diagnostiek van slecht afgrensbare solide laesies, architectuurverstoringen, radial scars en microcalcificaties en als aanvullende diagnostiek, zoals hierboven vermeld.

In deze groep is zowel de stereotactische naaldbiopsie als de stereotactische vacuum assisted biopsie een goed alternatief voor de diagnostische excisiebiopsie.

Bij histologische biopsieprocedures moeten meerdere biopten worden genomen, om 'sampling error' te voorkomen:

- bij twijfel over representativiteit wordt een minimaal aantal van 5 biopten geadviseerd;
- bij echogelegeide puncties van solide laesies kan gebruik worden gemaakt van het fenomeen, dat een goed biopt zinkt in formaline;
- bij stereotactische puncties van microcalcificaties moeten radiologisch ten minste 5 microcalcificaties worden teruggevonden, bij voorkeur over 3 biopten verdeeld;
- bij stereotactische puncties van microcalcificaties moet als standaardonderdeel van de procedure een specimenradiogram worden verricht.

Ieder mammateam dient toegang te hebben tot een centrum waar MRI-geleide biopsieën kunnen worden uitgevoerd.

Het plaatsen van een marker wordt sterk aanbevolen, vooral bij stereotactische biopsie en bij MRI-geleide biopsie.

### Literatuurbespreking:

Over het algemeen zal een radioloog tijdens de beeldvorming besluiten welke techniek hij gaat gebruiken. Dit zal afhankelijk zijn van de aard en de morfologie van de afwijking. Als de resultaten van klinisch borstonderzoek, beeldvorming en punctie met elkaar overeenkomen, is de accuratesse van de triple-diagnostiek groter dan 99%.

Het is daarbij minder belangrijk op welke wijze het pathologie materiaal is verkregen en of de laesie palpabel is [Wallis, 2007]. In dat opzicht is het begrip 'triple diagnostiek', dat stond voor palpabele afwijking, beeldvorming en cytologie, allengs verbreed: Chirurg, radioloog en patholoog formuleren op basis van hun bevindingen onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld.

Hoe meer biopten en hoe groter de biopten, hoe meer zekerheid omtrent de definitieve diagnose. Bij echogelegeide naaldbiopten kan voor het beoordelen van de kwaliteit gebruik worden gemaakt van het fenomeen, dat een goed biopt zinkt in formaline. Bij microcalcificaties moeten in de biopten ten minste vijf microcalcificaties radiologisch worden teruggevonden, bij voorkeur over drie biopten verdeeld [Fishman 2003, Margolin 2004, Wallis 2007]. Bij het biopteren van microcalcificaties dient de procedure altijd te worden afgerond met specimenradiografie, ter beoordeling van de representativiteit. Bij grotere biopten moet rekening worden gehouden met meer complicaties, met name hematoomvorming en met gebruik van antistolling.

Na bioteren van niet-palpabele kleine afwijkingen en calcificaties kan de afwijking verdwenen zijn op een mammogram, daarom wordt het achterlaten van een marker voor latere lokalisatie aanbevolen [Fahrbach 2006]. Dit wordt ook aanbevolen bij de echogeleide naaldbiopsieën [Wallis 2007]. Bij MRI-geleide naaldbiopsieën moet altijd een marker worden achtergelaten [Schrading 2010].

De angst voor entmetastasen door dikke naald biopsieën is gezien de studie van Diaz (1999) ongegrond: er werden wel verplaatste tumorcellen waargenomen, gemiddeld bij 32% van 352 biopsieën, maar de incidentie was omgekeerd evenredig met de tijd tussen de biopsie en de excisie. Hieruit kan worden opgemaakt, dat de tumorcellen wel kunnen worden verplaatst, maar dat zij niet overleven. Ieder mammateam moet kunnen beschikken over de mogelijkheid van echogeleide en stereotactische punctieprocedures binnen het eigen team. De MRI-geleide punctieprocedures worden niet overal uitgevoerd, maar ieder team moet toegang hebben tot een locatie, waar deze procedure wordt uitgevoerd.

#### Histologie met echogeleide dikke-naaldbiopsie

Wereldwijde standaard is de echogeleide 14G biopsie, waarbij gemiddeld 5 bioteren worden genomen. In de multicenterstudie van Fajardo (2004) zijn alleen echogeleide procedures van niet-palpabele afwijkingen geëvalueerd. De resultaten onder palpatie blijven meestal achter bij die van de echogeleide procedures [Agarwal, 2003; Lorenzen, 2002; Shah, 2003]. Bij de echogeleide puncties vervalt het onderscheid tussen de palpabele en de niet-palpabele laesies, daarom speelt dit aspect in de meeste studies geen rol. Net als bij de cytologie speelt een rol: de grootte van de laesie, de expertise van degene die de punctie uitvoert en de patholoog die het materiaal beoordeelt. Sample errors kunnen optreden als de laesie niet goed geïmmobiliseerd kan worden, als de naald niet goed geïmponeerd kan worden of dat deze de (kleine) laesie vooruit duwt. Fishman (2003) nam bij 73 solide tumoren 4 echogeleide 14G bioteren per tumor: 1 biopt was in 70% diagnostisch, 2 bioteren in 92%, 3 bioteren in 96% en 4 bioteren in 100%. In een review van 8 studies [Youk, 2007] moest gemiddeld nog bij 10% een herhaling van de procedure plaatsvinden, omdat de punctieresultaten niet conclusief of discordant waren. In deze subgroep was het percentage maligniteiten nog aanzienlijk: 17%. Het uiteindelijke percentage fout-negatieve resultaten was laag. In de follow-up bedroeg het percentage fout-negatieven gemiddeld 4% (0-8%). Steeds wordt geconcludeerd, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de resultaten van een diagnostische excisiebiopsie [Helbich, 2004; Fajardo, 2004; Youk, 2007]. Dit wordt bevestigd door de systematische review van Bruening (2010).

#### Histologie met röntgengeleide, stereotactische dikke-naaldbiopsie

Een niet-palpabele laesie, die alleen mammografisch in beeld komt, kan met behulp van de röntgengeleide, stereotactische procedure worden gepuncteerd. Dit kan met behulp van een speciale tafel, waarbij de patiënte de procedure in buikligging ondergaat of met een hulpstuk, dat aan de mammografie-apparatuur wordt bevestigd, waardoor de procedure zittend of in zijligging kan worden uitgevoerd. De resultaten van deze procedures zijn vergelijkbaar. Deze procedure is tijdrovender en invasiever en wordt met name gebruikt bij microcalcificaties.

De beste resultaten worden verkregen na ten minste 5 biopsieën, de overeenstemming met de definitieve pathologie diagnose varieert van 87-96% [Verkooijen, 2000; Helbich, 2004; Fajardo, 2004]. Ook hier kan worden geconcludeerd, dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de resultaten van een diagnostische excisiebiopsie [Verkooijen, 2002; Helbich, 2004; Fajardo, 2004].

#### Histologie met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur

Met de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur kunnen in hoog tempo meerdere bioteren worden verkregen, met naalden van 10-11G. De bioteren zijn dankzij een vacuümsysteem groter in omvang en worden semi-automatisch verkregen. Hierdoor kan het aantal bioteren snel oplopen tot 6 stuks of een meervoud hiervan. Deze apparatuur is bij uitstek geschikt voor het verkrijgen van histologisch materiaal onder stereotaxie. Deze procedure is invasiever dan de 'gewone' stereotactische dikke naald biopsie en kent een hoger complicatiepercentage, met name hematoomvorming. Ook hier betreft het voornamelijk microcalcificaties, daarnaast radial scars en architectuurverstoringen. Bij de door Fahrbach (2006) geïnccludeerde studies werd vooral gekeken naar vermindering van het aantal in een naaldbiopt gemiste laesies en een mogelijke verbetering van de underestimate rate, d.w.z. of er minder vaak een diagnose atypische ductale hyperplasie (ADH) op het naaldbiopt werd afgegeven terwijl in de excisie een DCIS werd gevonden, of op het naaldbiopt een diagnose DCIS terwijl in de excisie een invasief carcinoom werd aangetroffen. Als referentie diende, indien beschikbaar, de diagnose van de excisie en indien niet beschikbaar een klinische/radiologische follow-up van ten minste 1 jaar. Bij Fahrbach (2006) waren de meeste afwijkingen niet palpabel (97%) en bestonden uit microcalcificaties (64%), veelal beoordeeld als BI-RADS 4 of 5 (90%). De meeste patiënten werden met buikliggingapparatuur gebiopteerd. Bij vergelijking tussen de vacuüm-assisted biopsie en de conventionele naaldbiopsie vielen de volgende verschillen op:

Het aantal biopten was gemiddeld 13,3 (range 10-17) in de studies met vacuüm-assisted biopsie-apparatuur en 6,6 (range 5-10) bij de conventionele naaldbiopsie. Het aantal mislukte procedures was bij de vacuüm-assisted biopsie-apparatuur lager (1,5% vs 5,7%) en ook het aantal niet-diagnostische biopten was lager (0% vs 2,1%). Dit wordt ook geconcludeerd in de studie van Jackman (2009). Toch kan ook op deze wijze een foutnegatief resultaat niet geheel worden uitgebannen: in een door Fahrbach geciteerde Duitse multicenter studie, waarbij 20 biopten werden genomen per vacuüm-assisted procedure bij 2.874 laesies, werd toch nog een foutnegatief resultaat verkregen [Kettritz, 2004].

#### MRI-geleide histologische biopsie

MRI-geleide biopsie is geïndiceerd bij BI-RADS 4 en 5 laesies, die ten minste 5 mm of groter zijn en die niet gevonden zijn bij second-look echografie of mammografie mits de pathologie diagnose van de laesie consequenties heeft voor het chirurgisch beleid. Cytologie is niet zinvol, door weefselverschuiving kan gemakkelijk sample error optreden. Als de laesie moeilijk te bereiken is, kan meestal wel draadlokalisatie worden verricht.

Er is een prospectieve multicenter cohortstudie verricht [Perlet, 2006] en een toenemend aantal retrospectieve cohortstudies, hetzij met dikke naald, hetzij met vacuümsystemen [Han, 2008; Li, 2009; Malhaire, 2010; Peters, 2009; Schrading, 2010]. Hiermee kunnen grotere aantallen 10G biopten genomen worden, waardoor sample error wordt verkleind. Na de biopsie wordt een controleserie zowel voor als na clipplaatsing geadviseerd. De technische uitvoering vereist expertise. De uitvoering met console-apparatuur in plaats van vrije-hand-techniek maakt de procedure nauwkeuriger en sneller [Schrading, 2010].

Het aantal benodigde MRI-series en het in- en uitschuiven van de patiënt is bepalend voor de onderzoeksduur [Noroozian, 2009]. De technische succespercentages zijn hoog en variëren tussen 87,2-100%. Er is in 2-7% sprake van foutnegatieve resultaten. Dit is vergelijkbaar met de resultaten van de weefselbiopten onder echogeleide en onder stereotaxie, maar de series zijn nog te klein om een definitieve uitspraak te doen. Het advies van Heywang (2009) om standaard 24 biopten te nemen is gebaseerd op het streven de laesie geheel of gedeeltelijk te verwijderen. Dit is niet altijd noodzakelijk, wel is radiologische-pathologische correlatie noodzakelijk.

#### Conclusies:

Niveau 3	Het percentage fout-negatieve resultaten van histologische echogeleide naaldbiopten bedraagt bij 5 biopten gemiddeld 4%. De betrouwbaarheid is vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiopsie  A2 Fajardo 2004 C Helbich 2004, Youk 2007
Niveau 1	Het percentage fout-negatieve resultaten van histologische stereotactische naaldbiopten bedraagt bij 5 biopten eveneens gemiddeld 4%. Ook hier is de betrouwbaarheid vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiopsie.  A2 Verkooijen 2002, Fajardo 2004 C Helbich 2004
Niveau 1	Stereotactische en echogeleide histologische biopsieën hebben bijna dezelfde accuratesse als open chirurgische biopsie. Ze hebben een lagere complicatiekans.  A1 Bruening 2010
Niveau 1	In de populatie patiënten met middels screening gevonden (niet-palpabele) afwijkingen die in aanmerking komen voor stereotactische punctie leidt het gebruik van vacuüm-assisted biopsie-apparatuur tot een lagere onderestimeerde rate en minder gemiste afwijkingen.  A1 Fahrbach 2006 B Jackman 2009

Niveau 2	MRI-geleide biopsieën (dikke naald en vacuum-assisted) hebben een succespercentage van 87,2-100%. Het aantal foutnegatieven bedraagt 2-7%.
	A2 Perlet 2006
	B Han 2008, Li 2009, Malhaire 2010, Peters 2009

**Overwegingen:**

Doordat cytologie en histologie elkaar overlappen en deels aanvullen is hun rol in de huidige pre-operatieve diagnostiek minder scherp gedefinieerd dan voorheen.

Belangrijker dan de keuze tussen cytologie of histologie is het overleg tussen chirurg, radioloog en patholoog. Zij formuleren onafhankelijk een oordeel, waarbij verder beleid in consensus wordt vastgesteld in het pre-operatief MDO.

**Beleid bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?****Aanbevelingen:****Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan**

De volgende pathologische biopt-diagnosen kunnen als eenduidig benigne worden beschouwd. Indien concordant met kliniek en beeldvorming geen verdere actie noodzakelijk:

- hamartoom;
- fibroadenoom;
- tubulair adenoom;
- benigne "usual type" ductale hyperplasie;
- scleroserende lobulaire hyperplasie;
- fibro-cysteuze veranderingen;
- ductectasieën;
- apocriene metaplasie/apocrien adenoom;
- adenosis;
- pseudoangiomateuze stromahyperplasie;
- mucocele-like lesion;
- normaal of fibreus borstweefsel.

De volgende pathologische biopt-diagnosen worden als niet-eenduidig benigne beschouwd:

- flat epithelial atypia/cylindercellaesies;
- atypische ductale hyperplasie;
- atypische lobulaire hyperplasie en lobulair carcinoma in situ (lobulaire neoplasie);
- papillaire laesies;
- radial scar/ complex scleroserende laesie;
- phyllodestumor.

Bij niet-eenduidig benigne diagnose moet het beleid worden vastgesteld in het MDO. Het moet gebaseerd zijn op:

- het aantal bipten en de mate van representativiteit, waarop de de pathologie-uitslag is gebaseerd;
- de beeldvorming: o.a. de uitgebreidheid en de mate van suspectie van de microcalcificaties, de microcalcificaties op het specimenradiogram en hoeveel microcalcificaties zijn achtergebleven;
- patiëntfactoren: o.a. leeftijd, familiale belasting, behandelingsvoorkeur, co-morbiditeit.

Afhankelijk hiervan kan in het MDO gekozen worden tussen herhaling van de biopsie, diagnostische excisiebiopsie of mammografische controle. Routine controle met MRI is niet geïndiceerd.

**Literatuurbespreking:**

Na cytologie, waarbij geen specifieke diagnose wordt verkregen of waarbij een proliferatieve laesie of atypie wordt vermoed, moet alsnog histologie worden verkregen.

De uitslag van een histologische biopsie moet steeds worden gecorreleerd aan de kliniek en de beeldvorming. Als sprake is van microcalcificaties is het voor de patholoog een vereiste, dat de microcalcificaties nauwkeurig zijn beschreven met passende BI-RADS eindcategorie [Burnside, 2007] en dat een specimenopname van de bipten is gemaakt. De accuratesse van de pathologie uitslag ten aanzien van de aanwezigheid van maligniteit neemt toe bij aanwezigheid van voldoende microcalcificaties: een maligne diagnose werd bij bipten waarin zich microcalcificaties bevonden slechts in 1% gemist, bij bipten waarin geen microcalcificaties te zien waren werd de diagnose in 11% gemist ( $p < 0.001$ ) [Johnson, 2009].

Er bestaat een verband tussen het percentage fout-negatieve bevindingen en het aantal verkregen bipten. In een grote retrospectieve cohortstudie werden de relatieve risico's berekend voor 9087 vrouwen met benigne borstafwijkingen, aan de hand van een follow-up periode van 15 jaar (mediaan). Het RR voor afwijkingen met atypie bedroeg 4,24 (95%CI 3,26-5,41), RR voor proliferatieve veranderingen zonder atypie bedroeg 1,88 (95%CI 1,66-2,12). De familiale belasting was een onafhankelijke, additionele risicofactor RR bij matig verhoogd risico bedroeg 1,43 (95%CI 1,15-1,75%) en RR bij sterk verhoogd risico 1,98 (95%CI 1,58-2,32) [Hartmann, 2005]. Als gesproken kan worden van concordante benigne bevindingen bij een vrouw zonder additionele risicofactoren is het risico op een gemist carcinoom dus niet groter dan na diagnostische excisiebiopsie en niet groter dan in de algemene populatie.

Bij twijfel aan de representativiteit kan worden gekozen voor herhaling van de procedure, een diagnostische excisiebiopsie, of controle door middel van mammografie. De risicofactoren zijn niet hoog genoeg om routine-controle met MRI te rechtvaardigen [Elmore, 2005]. Controle na 6 maanden wordt vaak geadviseerd, maar het nadeel is, dat vaak onvoldoende compliance van patiënten. Bij Lee (1999) bedroeg deze 84% en bij Kunju (2007) 77%.

Als bij asymptomatische of symptomatische patiënten sprake is van een BI-RADS 3 (waarschijnlijk benigne), BI-RADS 4 (waarschijnlijk maligne) laesie of BI-RADS 5 (maligne) laesie, wordt bij een aanzienlijk deel van de BI-RADS 3 en in principe bij alle BI-RADS 4 en 5 laesies een punctie verricht. Het aantal diagnostische excisiebiopsieën is daardoor sterk afgenomen. Het voordeel is de geringe invasiviteit, het nadeel is dat de laesie niet in zijn geheel pathologisch wordt onderzocht. Het is dus van groot belang, dat de punctie representatief is.

Fout-positieve resultaten zijn ook in histologische bipten mogelijk; ook bij gebruik van deze bipten dient het beleid daarom vastgesteld te worden na multidisciplinair overleg. Representativiteit van histologische bipten van mammografische afwijkingen met microcalcificaties moet gecontroleerd worden door een specimenfoto. Bij de diagnose DCIS in een histologisch biopt is er een substantiële kans op invasief carcinoom bij excisie.

**Eenduidig benigne pathologie-diagnose**

Indien correlerend met kliniek en beeldvorming is bij een eenduidig benigne pathologie-diagnose aanvullende diagnostiek of controle niet noodzakelijk. Eenduidig benigne pathologie-diagnoses zijn: hamartoom, fibroadenoom, tubulair adenoom, benigne "usual type" hyperplasie, scleroserende lobulaire hyperplasie, fibro-cysteuze veranderingen, ductectasieën, apocriene metaplasie, pseudoangiomateuze stromahyperplasie, apocrien adenoom, mucocèle-like lesion, normaal of fibreus borstweefsel [Jacobs, 2006; Johnson, 2009; Hargaden, 2008].

**Niet-eenduidig benigne pathologie-diagnose**

Daarnaast zijn er pathologie-afwijkingen die gelden als een risicofactor om een maligniteit te ontwikkelen en pathologie-afwijkingen, die kunnen samengaan met DCIS in de directe nabijheid van de verkregen biopsie, waarbij de biopsie dus als mogelijk niet-representatief wordt geacht voor de gehele afwijking. Deze 2 categorieën overlappen en de grootte van het risico is moeilijk vast te stellen, omdat de gepubliceerde series alle klein en retrospectief zijn. Beleidsbepaling is het moeilijkste als er sprake is van een BI-RADS 4 afwijking of BI-RADS 4 microcalcificaties. Het onderstaande is voornamelijk gebaseerd op Elston (2000), van de Vijver (2003), Jacobs (2006), Johnson (2009), Lopez-Garcia (2010) en Jain (2011). Genoemde literatuur maakt duidelijk dat er internationaal niet in alle gevallen consensus is inzake het classificeren van bepaalde laesies en de klinische consequenties bij een niet eenduidig benigne pathologie-diagnose.

- *Atypische ductale hyperplasie (ADH)*

Omdat een veel gehanteerd criterium voor ADH gebaseerd is op de grootte van de afwijking, is het strict genomen niet goed mogelijk om de diagnose ADH op basis van een naaldbiopsie te stellen. Bovendien is er aanzienlijke interobservervariatie bij het diagnosticeren van ADH en zijn de in ADH aangetroffen afwijkingen overeenkomstig met die in DCIS graad I. In studies waarbij wel gebruik werd gemaakt van de diagnose ADH op basis van een biopsie, worden percentages bijkomende DCIS beschreven van 18%-87% bij gebruik van 14G naalden en van 10-39% bij gebruik van 9-11G naalden. In ongeveer een kwart hiervan wordt ook invasief carcinoom gezien. Er is een duidelijke relatie tussen het mammografisch beeld van de microcalcificaties en de pathologie. Als zogenaamde ADH werd aangetroffen in biopsies waarbij alle microcalcificaties waren verwijderd, was de onderestimate rate (de kans op het missen van een DCIS met mogelijke invasieve component) verwaarloosbaar klein. Als ADH werd gediagnosticeerd bij minder dan 2 foci of bij incomplete verwijdering van een gebied kleiner dan 21 mm, was de onderestimate rate 4%. Bij meer dan 2 foci en incomplete verwijdering bedroeg de onderestimate rate 38%. Als sprake was van 4 foci of meer, werd een onderestimate rate van 87% beschreven.

- *Cylindercellaesies*

Deze laesies kunnen worden aangetroffen in biopsies van microcalcificaties. Vooral als er sprake is van celatypie, kan de laesie geassocieerd zijn met laaggradig DCIS. Het risico is vergelijkbaar met atypische lobulaire hyperplasie en ADH. Cilinderlaesies met architecturale atypie (micropapillen, cribriformiteit) worden geclassificeerd als ADH.

- *Ductaal Carcinoom in situ*

DCIS is een niet obligate precursor van invasieve borstkanker. De onderestimate rate met betrekking tot invasieve groei bedraagt 10-38%. De kans neemt toe bij hooggradig DCIS, als comedo-necrose wordt gezien of als de afwijking gepaard gaat met een solide of palpabele component. De kans op een invasief carcinoom is bij laaggradig DCIS vergelijkbaar met een bij toeval gevonden LCIS.

- *Lobulaire neoplasie (Atypische Lobulaire Hyperplasie en Lobulair Carcinoma in Situ)*

Deze afwijkingen hebben meestal geen radiologisch substraat en kunnen daarom als toevallsbevindingen worden beschouwd. Het zijn meestal diffuse afwijkingen en maligniteiten die optreden in de follow up worden voor ongeveer de helft gezien in de contralaterale borst, en zijn dus moeilijk chirurgisch te behandelen. Deze laesies worden derhalve vooral als marker voor een verhoogd risico op borstkanker beschouwd en worden in de regel niet geëxideerd, er wordt volstaan met mammografische controle.

- Uitzonderingen, waarbij wel excisie moet plaatsvinden:
  - ◆ Als ze voorkomen in combinatie met ADH (underestimate rate voor DCIS en IDC oplopend tot 67%).
  - ◆ Als ze voorkomen met macroacinaire (met vaak necrose) en pleomorfe morfologie.
  - ◆ Als ze voorkomen in combinatie met mammografisch zeer suspecte microcalcificaties.
- *Papillaire laesies*

Zowel bij solitaire papillomen als bij multipale papillomen of atypische papillomatose is sprake van een toegenomen frequentie ADH en maligniteit. De frequenties zijn hoger bij multipale papillomen en atypische papillomatose. Het risico bij een solitair papilloom kan worden onderschat omdat de core biopsies door het gefragmenteerde weefsel moeilijk te beoordelen zijn en sprake kan zijn van sampling error. Als het papilloom tepeluitvloed veroorzaakt, is er een therapeutische reden voor chirurgische of ductoscopische excisie.



- *Radial scar/complex scleroserende laesies*

De diagnose radial scar kan met behulp van histologische bipten worden vastgesteld. Het is bekend, dat deze afwijking geassocieerd kan zijn met invasief (tubulair) carcinoom of in situ carcinoom, met name bij oudere patiënten en bij grotere laesies. De underestimate rate varieert van 0-12% en neemt af bij toenemend aantal bipten (12 bipten of meer).

- *Fibroepitheliale laesies*

In zeldzame gevallen wordt in een fibroadenoom wel eens een LCIS, DCIS en zelfs invasief carcinoom beschreven [Kuijper, 2001]. Dit heeft gezien de zeldzaamheid geen consequenties voor het beleid van een typisch fibroadenoom met concordante beeldvorming. Een aparte groep vormen de laesies met verdenking phylloïdestumor. Deze fibroepitheliale tumoren worden histologisch gekenmerkt door clonale overgroei van het stroma en worden geclassificeerd als benigne, borderline of maligne aan de hand van stromale celrijkheid, atypie en mitosen. Deze kenmerken spelen een rol bij de recidiefkans, deze bedraagt gemiddeld 15%. Een maligne phylloïdestumor heeft een beperkt metastaseringspotentiaal en daarom een gunstige prognose. De primaire behandeling van een phylloïdes tumor bestaat uit een ruime excisie, omdat recidieven vaak maligne zijn [Telli, 2007].

### Conclusies:

Niveau 1	Bij bipt-diagnose: atypische ductale hyperplasie, atypische papillomatose of radial scar (complex scleroserende laesie) is er een klinisch significante kans op gelijktijdig aanwezige maligniteit. A1 Johnson 2009; Jacobs 2002
Niveau 2	De kans op bijkomende maligniteit bij atypische ductale hyperplasie is gecorreleerd met aantal en aspect van de microcalcificaties op het mammogram. A1 Johnson 2009 B Burnside 2007
Niveau 2	Voor complete evaluatie van een phylloïdestumor is een ruime excisie noodzakelijk. Dit is ook noodzakelijk ter voorkoming van recidief. A1 Johnson 2009 B Telli 2007

## Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat borst en oksel

### Aanbevelingen:

#### Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan

Er moet gewaarborgd zijn dat resectiepreparaten zodanig snel worden bewerkt dat gradering en receptoronderzoek niet door slechte fixatie worden beïnvloed.

Specimenradiogram van het gelamelleerde preparaat wordt sterk aangeraden ten behoeve van efficiënte sampling bij:

- laesies met microcalcificaties of vraagstelling DCIS;
- macroscopische niet zichtbare tumorhaarden;

- bedreigde snijvlakken.

Verplichte items pathologie verslag resectiepreparaat:

- histologische type volgens WHO, invasief en in situ;
- maximale tumordiameter, volgens TNM 8e ed., invasief en in situ indien van toepassing;
- gradering (invasief) volgens gemodificeerde Bloom en Richardson;
- MAI;
- ER status (positief indien > 10% positieve tumorcellen, % vermelden);
- PR status (positief indien > 10% positieve tumorcellen, % vermelden);
- HER2 status en gebruikte techniek;
- minimale tumorvrije marge, zowel voor invasief carcinoom als DCIS;
- indien niet radicaal: focaal of meer dan focaal, zowel voor invasief carcinoom als DCIS;
- de zijde met krapste marge of positieve snijvlak;
- [na neoadjuvante therapie](#)

Verplichte items pathologie verslag SWK-biopsie:

- aantal klieren; aantal positieve klieren;
- aantal klieren met macro-, micrometastase, geïsoleerde tumorcellen;
- extranodale groei.

Verplichte items pathologie verslag OKD:

- aantal klieren; aantal positieve klieren;
- aantal klieren met macro-, micrometastase, geïsoleerde tumorcellen;
- extranodale groei;
- status okseltop;
- [bij neoadjuvante therapie](#)

Om de verslaglegging van resectiepreparaten zoveel mogelijk te standaardiseren is het van groot belang de protocol module van PALGA te gebruiken.

### **Literatuurbespreking:**

Bewerking borstpreparaat

Voor het uitnemen van coupes van de resectievlakken, de beoordeling van de tumor en de bepaling van optimale gradering, hormoonreceptoren en HER2 is optimale fixatie van groot belang.

Voor optimale bewerking en fixatie is vers ontvangen van de preparaten obligaat. Dan kan een protocol gevolgd worden waarbij het preparaat, na inkten van de resectievlakken (het liefst volgens afspraak met verschillende kleuren), kortdurend wordt gekoeld (2 x 15 min. in aluminiumfolie bij -20°C), in 3 mm dikke plakken wordt gelamelleerd en daarna plat tussen gazen wordt gefixeerd. Ook vetrijke lobbige snijvlakken zijn dan goed snijdbaar en beoordeelbaar.

Als preparaten door lokale omstandigheden niet vers aangeleverd kunnen worden moet het laboratorium ervoor zorgen dat het weefsel voldoende kan fixeren; insnijden van preparaten zonder inkten van resectievlakken is niet acceptabel omdat daardoor een betrouwbare beoordeling van de resectievlakken wordt verhinderd. Met name de langzame fixatie leidt tot onbetrouwbare immunohistochemie en *in situ* hybridisatie. Injecteren van preparaten die niet meteen vers kunnen worden bewerkt met formaline is een goed alternatief.

Bewerking okselpreparaat

De chirurg dient het preparaat te markeren (mediale okseltop). In een regulier uitgevoerde OKD kunnen ten minste 10 klieren gevonden worden. De klier die het dichtst bij de topmarkering gevonden wordt, is de topklier; elk preparaat heeft dus een okseltopklier.

Bewerking schildwachtklier

Zie andere [module](#)

## Bepalen van de pT en de tumorgraad

### Aanbevelingen:

#### Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan

Tumorgrootte moet bepaald worden volgens de TNM classificatie, 8e editie

Alle invasieve carcinomen moeten met behulp van de gemodificeerde Bloom en Richardson richtlijnen gegradeerd worden.

### Literatuurbespreking:

#### Tumordiameter

Tumoren worden gestadiëerd volgens de TNM classificatie, 8e editie (zie [bijlage 2](#)). De pT is de maximale diameter van de dominante invasieve carcinoomhaard. Deze maat wordt gebruikt voor stadiëring, prognosebepaling en therapie-evaluatie en ook voor de indicatie voor aanvullende therapie.

De pT wordt bepaald door meting van macroscopisch herkenbare tumor bij voorkeur in het verse preparaat. De macroscopische maat moet vergeleken worden met de microscopische bevindingen in een centrale doorsnede van de tumor. De grootste maat dient als pT te worden beschouwd. Bij multinodulariteit wordt de maximale diameter van het gebied met de nodi als pT gemeten indien deze confluëren. Indien er sprake is van separate nodi die door preëxistent klierweefsel gescheiden worden geldt de diameter van de grootste haard als pT. Omdat de omslagpunten voor de indicatie voor adjuvante therapie bij 1, 2 en 3 cm liggen, dienen deze maten zo mogelijk vermeden te worden door exacte metingen in mm.

Van een pT4 tumor is sprake wanneer er ulceratie van de huid is door de tumor, een peau d'orange, oedeem van de huid, een inflammatoir aspect van de huid, metastasen in de huid of ingroei in de thoraxwand. Een deel van de huidveranderingen is niet goed in een mastectomie preparaat te beoordelen en dient dus door de kliniek vermeld te worden. Wanneer bij pathologisch onderzoek er ingroei in de huid is maar bovengenoemde huidveranderingen niet aanwezig zijn wordt de tumor geclassificeerd op basis van de afmeting (pT1, pT2, pT3). Een M. Paget wordt op zichzelf ook niet als een pT4 beschouwd. Bij bepalen van ingroei in de thoraxwand dient men zich te realiseren dat de m. pectoralis major daarbij niet wordt meegerekend. Wanneer ingroei in spierweefsel van alleen de m. pectoralis major wordt gezien, wordt de pT classificatie bepaald door de afmeting.

#### Gradering

Naast de pT wordt ook de tumorgraad gehanteerd voor de indicatiestelling voor adjuvante systemische therapie bij pN0. Alle invasieve carcinomen kunnen met behulp van de gemodificeerde Bloom en Richardson richtlijnen gegradeerd worden [Rakha, 2008]. Dit geldt dus ook voor infiltrerend lobulair carcinoom en speciale typen als medullair, tubulair en mucineus carcinoom. De methode bestaat uit drie onderdelen van de tumormorfologie: de mate van buisvorming, de kernpolymorfie en de delingsactiviteit gedefinieerd als het aantal mitoses per 2 mm<sup>2</sup>. Daarbij verschilt het aantal te tellen gezichtsvelden, dit hangt af van de gezichtsveldgrootte van de microscoop. Voor elk van deze onderdelen wordt een score van 1, 2 of 3 toegekend. De histologische graad wordt bepaald door de som van deze scores.

Gradering vereist paraffinecoupes van goed gefixeerd weefsel.

Mate van buisvorming: 1 = > 75%

2 = 10-75%

3 = < 10%

Kernpolymorfie: 1 = weinig anders dan normaal epitheel

2 = vergroot, vesiculair, kleine nucleoli

3 = polymorf, vesiculair, grote nucleoli

Delingsactiviteit: 1 = 0 t/m 7 mitoses per 2 mm<sup>2</sup>

2 = 8 t/m 12 mitoses per 2 mm<sup>2</sup>

3 = 13 of meer mitoses per 2 mm<sup>2</sup>

De histologische graad is I bij de scores 3-5, II bij 6-7, en III bij 8-9.

Voor betrouwbare gradering van carcinomen is tumorexcisie nodig. Echter, omdat in toenemende mate neoadjuvante chemotherapie wordt toegepast en de indicatie voor postoperatieve adjuvante systemische therapie deels afhankelijk is van de tumorgraad, wordt regelmatig van de patholoog verwacht een uitspraak te doen over de graad van de tumor volgens de gemodificeerde Bloom en Richardson in het naaldbiopt genomen voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie of hitte-ablatie therapie. Dit is in beperkte mate mogelijk gezien tumorheterogeniteit en de kans op onderschatten van de mitose-index. Wel is een hoge mate van concordantie mogelijk voor de evident hooggradige en laaggradige laesies [Harris, 2003; Park, 2008]. Graderen in bipten neigt tot onderschatting, maar de klinische consequenties daarvan zijn beperkt [Knuttel 2016].

#### MAI

De afkappunten van de MAI zijn omgerekend hetzelfde als die van de Bloom en Richardson gradering. De mitosenindex is de belangrijkste factor in de histologische graad. Opnemen van de MAI in de verplichte items / minimale dataset garandeert dat pathologen de mitosen serieus tellen. Vermelding in de conclusie is echter niet nodig.

## Snijvlakonderzoek bij borstsparende therapie

### Aanbevelingen:

#### Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan

Van tumorvrije snijvlakken kan gesproken worden indien in een adequaat bewerkt preparaat tumor nergens *in* geïnkte snijvlakken reikt.

Van focale uitbreiding in een snijvlak is er sprake als tumor (invasief carcinoom en/of DCIS) in 1 beperkt gebied ( $\leq 4$  mm) in een geïnk vlak reikt.

De zijde met de krapste marge, of de irradicaliteit moet gespecificeerd worden.

### Literatuurbespreking:

e meeste recidieven na borstsparende therapie ontstaan door lokale uitgroei van resttumor. Uitbreiding in snijvlakken is een van de belangrijkste voorspellers van resttumor [Bijker, 2006; Dunne, 2009; Scopa, 2006]. De beoordeling van het snijvlak heeft daarom belangrijke klinisch-therapeutische consequenties. De keuzes tussen borstsparende therapie of mastectomie, voor re-excisie en/of aanpassen van radiotherapie dosis- en veldgrootte, hangen af van de microscopische beoordeling van het snijvlak. Hierbij moet worden ingeschat of er resttumor in de borst is achtergebleven, of dat invasief carcinoom zal zijn of DCIS, en of het een geringe of aanzienlijke hoeveelheid kan zijn. Ook de distributie en dichtheid van ducten met DCIS speelt een rol bij de inschatting of en hoeveel DCIS zal zijn achtergebleven in de patiënt. (meer dan) Focale snijvlakken per se zegt niet zoveel; deze dient te worden:

- gekwalificeerd: beoordeel uitbreiding van zowel invasief carcinoom als DCIS; vermeld van beide de minimale tumorvrije marge in mm in de diverse richtingen;
- gekwantificeerd: beoordeel de uitbreidbaarheid van de irradicaliteit in mm;
- zo mogelijk ook gelokaliseerd: specificeer de zijde met de krapste marge, of de irradicaliteit.

Uiteraard is snijvlakonderzoek alleen betrouwbaar mogelijk als het excisiepreparaat in toto, voorzien van markeringen, wordt ingestuurd, adequaat wordt bewerkt door inkten van de snijvlakken en coupes gericht worden uitgenomen.

Een re-excisie of een mastectomie is alleen geïndiceerd indien er op grond van de microscopische bevindingen in de segmentexcisie ingeschat wordt dat er een aanzienlijke tumorrest zal kunnen zijn achtergebleven, dat dit zal leiden tot verhoogde kans op recidief, en dat re-chirurgie deze kans zal verminderen. Hiervan is sprake bij:

- invasief carcinoom (of in DCIS component) meer dan focaal reikend in snijvlak

- DCIS reikend tot in snijvlak
- een – onverwacht - groeipatroon met satellieten, waarbij de microscopische tumoruitbreiding de geschatte omvang bij macroscopie en beeldvorming overtreft (met name bij ILC en sterk diffuus groeiend IDC).

Van tumorvrije marges kan gesproken worden indien in een adequaat bewerkt preparaat tumor nergens in geïnkte snijvlakken reikt. Onduidelijke termen als *dichtbij of tot vlak aan* dienen vermeden te worden. De kans op recidief blijkt alleen verhoogd bij evidente uitbreiding in snijvlakken.

Van focale uitbreiding in een snijvlak is er sprake als tumor (invasief carcinoom en/of DCIS) in 1 beperkt gebied ( $\leq 4$  mm) in een geïnk vlak reikt. Meestal betreft dit een of meer van de radiaire uitlopers van een stervormig carcinoom. Dit is in principe *geen* noodzaak tot re-chirurgie. Door aanpassing van radiotherapievelen en dosis kan lokale controle bereikt worden.

Bij meer dan focale uitbreiding in een snijvlak reikt tumor in een groter gebied of meerdere kleine gebieden in het geïnkte resectievlak. In de meeste gevallen betreft dit uitgebreid DCIS. Uitbreiding van LCIS in snijvlakken is geen indicatie voor re-chirurgie daar dit meestal sowieso een diffuse afwijking is waarbij radicaliteit door beperkte excisie moeilijk te bereiken is, en het risico op recidief bij LCIS beperkt is. Een uitzondering hierbij is het polymorfe of comedo-type LCIS dat een hogere lokale recidiefkans heeft en een indicatie is tot re-excisie.

Omdat het moeilijk is de begrippen *focaal* en *meer dan focaal* exact te definiëren de volgende tekeningen ter verduidelijking:

Radicaal	Focaal niet radicaal	Niet radicaal
Radiotherapie	Radiotherapie	Chirurgie

Bij borstsparende behandeling van DCIS is volledige excisie met een bij microscopisch onderzoek tumorvrije snijvlakken vereist om risico op een invasief recidief tot een acceptabel minimum te beperken. De recidiefkans hangt af van de breedte van de vrije marge [Silverstein, 1999].

## Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2

### Aanbevelingen:

#### Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan

ER, PR en HER2 status van invasieve tumoren moet worden bepaald en beoordeeld volgens een gestandaardiseerd protocol.

Er moet worden deelgenomen aan externe audits voor ER testen, PR testen en HER2 immunohistochemie en amplificatie (bv SKML, NordiQC, UK-Negas) om aan te tonen dat de techniek van voldoende kwaliteit is.

### Literatuurbespreking:

Bij de behandeling van borstkanker speelt de bepaling van de expressie van de oestrogeen- (ER), progesteron- (PR) en HER2 receptoren een belangrijke rol in de adjuvante en gemetastaseerde setting. Dit maakt dat een gestandaardiseerde receptorbepaling van zeer groot belang is. ER en PR bepaling wordt gedaan door middel van immunohistochemie op in formaline gefixeerd en in paraffine-ingebed

tumormateriaal. Onderstaand worden richtlijnen gegeven voor de procedure van immunohistochemisch kleuren, kwaliteitscontrole en wijze van scoren.

HER2 is een oncogen dat geamplificeerd is in 10-15% van de borstkankers. Het gen codeert voor een membraaneiwit in de tumorcellen. In tumoren zonder HER2 amplificatie is er een meestal normaal niveau van HER2 expressie; bij tumoren met amplificatie is er meestal een sterk verhoogde expressie van dit eiwit. Dit heeft consequenties voor de keuze voor doelgerichte en conventionele chemotherapie.

De bepalingen worden uitgevoerd op een representatieve doorsnede door tumor, met daarnaast zo mogelijk enig pre-existent borstweefsel, in formaline gefixeerd en in paraffine ingebed. De bepaling van de status van ER, PR, en HER2 dient aan specifieke eisen te voldoen, zowel wat betreft de pre-analytische, de analytische en postanalytische factoren. De details hiervan vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

## **ER en PR bepaling**

### *Methode van scoren*

- het percentage tumorcellen met kernaankleuring wordt geschat in tientallen procenten; de intensiteit wordt niet in de scoringsmethode betrokken
- als het percentage 10% of groter is wordt gesproken van een positieve ER of PR. ASCO adviseert een drempel van 1% maar daarvoor is weinig evidence.
- indien de ER of PR status van de tumor negatief is, moet gezocht worden naar aankleuring van het normale epitheel van de lobjes en ducten rond de tumor. Indien een deel van de cellen hierin aankleurt, kan de uitslag ER of PR negatief worden afgegeven; indien geen normale lobjes aankleuren, dient de kleuring herhaald te worden, eventueel op een ander blokje.

### *Kwaliteitscontrole en validatie van de techniek*

- er dient een schriftelijk uitgewerkt protocol voor het uitvoeren van de kleuring te zijn, dat iedere keer gevolgd wordt
- bij elke kleuring moet een (bij voorkeur zwak) positieve controle worden meegenomen; indien de positieve controle negatief is of zwakker dan gebruikelijk, dient de kleuring herhaald te worden
- er moet worden deelgenomen aan externe audits om een voldoende kwaliteit van de kleuringstechniek aan te tonen; de SKML, NordiQC, en de UK-Neqas verzorgen hiervoor rondzendingen.

## **HER2 bepaling**

Er zijn aanwijzingen dat de intensiteit van kleuring achteruit gaat als een coupe langer geleden gesneden is; om die reden moet de kleuring plaatsvinden binnen 2 maanden nadat een paraffinecoupe gesneden is. Er kan voor worden gekozen als eerste in situ hybridisatie of PCR voor HER2 te verrichten, zij het dat net als bij immunohistochemie voor HER2 fout-positieve bevindingen zijn gerapporteerd tot 12% [Perez, 2006].

### Immunohistochemie

#### *Methode van scoren*

Alleen membraneuze kleuring van invasief groeiende tumorcellen moet als positief worden beoordeeld (in sommige gevallen is er cytoplasmatische aankleuring; deze moet niet worden meegewogen in de score). Er is een scoringsstelsel (ASCO/CAP) ontwikkeld dat de kleuring categoriseert als 0, 1+, 2+ of 3+; dit stelsel moet gevolgd worden.

- 0: geen aankleuring, of minder dan 10% van de tumorcellen kleurt incompleet (niet circumferentieel) en zwak aan
- 1+: meer dan 10% van de tumorcellen kleurt incompleet en zwak aan
- 2+: meer dan 10% van de tumorcellen toont matige complete of incomplete aankleuring, of complete and intense aankleuring in 10% of minder van de cellen
- 3+: meer dan 10% van de tumorcellen kleurt circumferentieel en sterk aan.

Indien de normale lobjes membraneuze aankleuring vertonen, is de intensiteit van de gehele kleuring te sterk en kan het resultaat niet betrouwbaar worden beoordeeld.

### *Kwaliteitscontrole en validatie van de techniek*

- er dient een schriftelijk uitgewerkt protocol voor het uitvoeren van de kleuring te zijn, dat iedere keer gevolgd wordt.
- bij elke kleuring moet een combicoupe van een negatieve, een 1+ en 3+ controle worden meegenomen; indien de positieve controle negatief is of zwakker dan gebruikelijk, dient de kleuring herhaald te worden. Indien de 1+ of negatieve controle te sterk aankleuren moet de kleuring eveneens herhaald worden.
- er moet worden deelgenomen aan externe audits om een voldoende kwaliteit van de kleuringstechniek aan te tonen; de SKML, NordiQC, en de UK-Neqas verzorgen hiervoor rondzendingen.

### **Amplificatietest HER2**

Aangezien een deel van de tumoren met een 2+ kleuringsresultaat toch geamplificeerd is, moet bij 2+ een amplificatie test uitgevoerd worden. Hiervoor zijn de internationaal geaccepteerde methodes fluorescente in situ hybridisatie (FISH), chromogene in situ hybridisatie (CISH) en een op zilver gebaseerde in situ hybridisatie (SISH). Sommige laboratoria gebruiken de Nederlandse MLPA (PCR gebaseerde) techniek. Bij sommige in situ kits wordt ook chromosoom 17 centromeer probe gebruikt waarvan het nut inmiddels ter discussie staat. Deze dual color ISH wordt als volgt gescoord:

- Ratio HER2/centromeer chromosoom 17 < 1,8: geen HER2 amplificatie
- Ratio HER2/centromeer chromosoom 17 > 2,2: wel HER2 amplificatie
- Ratio HER2/centromeer chromosoom 17 1,8-2,2: inconclusief voor HER2 amplificatie (dan herhalen met andere test)

Indien in situ hybridisatie wordt gedaan zonder een centromeer probe (bijv. CISH), is de cut-off voor HER2 low level en high level amplificatie >6 respectievelijk >10 kopieën van het HER2 gen of clusters.

## **Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD**

### **Aanbevelingen:**

#### **Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan**

SWK's moeten op tenminste 3 niveaus worden onderzocht op de aanwezigheid van tumorcellen, indien morfologisch negatief ook met behulp van keratine kleuringen.

SWK en OKD worden vastgelegd volgens de TNM classificatie, 8e editie

De status van de okseltopklier moet apart worden vermeld.

Massale extranodale groei moet worden vermeld.

### **Literatuurbespreking:**

In het verleden was de OKD een vast onderdeel van de behandeling van resectabel invasief borstkanker. De okselklierstatus is een belangrijke prognostische indicator en was van belang in de keuze voor het geven van adjuvante systemische therapie. Daarnaast vormde de dissectie een deel van de lokale therapie. Bij de SWK-biopsie worden selectief één of meer klieren uitgenomen die als eerste de lymfabloed van de tumor draineren. De SWK-status voorspelt de kans op verdere okselkliermetastasering en bepaalt daarmee mede de indicatie voor eventuele okselklier behandeling.

Gezien het belang van de SWK-status bij de beslissing de oksel wel of niet te behandelen, worden deze klieren uitvoeriger dan gebruikelijk onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van sprongseries en immunohistochemie. In de verschillende series over resultaten van SWK-biopsie zijn er grote verschillen in de bewerking, met name in het aantal niveaus en de afstand er tussen. Het is duidelijk dat er een directe relatie is tussen de kans tumor in de SWK aan te treffen en de uitgebreidheid van onderzoek. Er moet daarbij een keuze gemaakt worden tussen algemene uitvoerbaarheid en effectiviteit van de SWK bewerking.

### Vriescoupe onderzoek SWK

Desgewenst kan vriescoupe onderzoek plaatsvinden, waarbij de SWK voorzichtig dient te worden aangesneden (ter voorkoming van materiaalverlies) totdat een gehele centrale doorsnede verkregen is. De sensitiviteit van de vriescoupe is circa 75% bij een specificiteit van vrijwel 100% [Van Diest 1999; Jensen, 2010; Tille, 2009].

### Bewerking SWK

Puur pragmatisch wordt voor de bewerking van de SWK het volgende geadviseerd:

- lymfklieren tot 0,5 cm geheel insluiten; lymfklieren groter dan 0,5-1,0 cm overlans halveren en beide helften zo inbedden dat de centrumzijde wordt aangesneden; klieren groter dan 1 cm in lamellen totaal inbedden.
- de paraffineblokken worden op ten minste 3 niveaus aangesneden met 250 µm tussenruimte; van elk niveau wordt 1 coupe HE gekleurd. Immunohistochemisch onderzoek met antilichaam tegen keratine (CAM5.2 of AE1/AE3) wordt hieraan toegevoegd in geval van HE-negatieve SWK. Om praktische redenen kan het handig zijn om meteen immunohistochemie te doen [Jensen, 2010; Tille, 2009].
- in de praktijk betekent dit dat vrijwel elke SWK gehalveerd wordt en dus op ten minste 6 niveaus wordt aangesneden.

### Rapportage SWK

Wat betreft de rapportage van de SWK-status wordt geadviseerd de volgende categorieën te gebruiken:

- SWK vrij van tumor (pN0(i-)(sn)).
- SWK met geïsoleerde tumorcellen (ITC; solitaire cellen of celclusters kleiner dan of gelijk aan 0,2 mm) (pN0(i+)(sn)).
- SWK met micrometastase (een focus > 0,2 mm en ≤ 2 mm of in totaal meer dan 200 cellen) (pN1(mi)(sn)).
- SWK met macrometastase (groter dan 2 mm) (pN1(sn)).

### Rapportage OKD

Wat betreft de rapportage van de OKD wordt geadviseerd de volgende items te vermelden:

- aantal onderzochte lymfklieren
- aantal klieren met metastasen en het soort metastasen (macro- (>2 mm), micro- (>0,2 -≤2 mm), ITC (≤ 0,2 mm)).
- status mediale okseltopklier
- eventuele aanwezigheid van convoluitvorming
- uitbreiding van tumor in het perinodale vetweefsel en, indien van toepassing, eventuele bedreiging van het resectievlak

### Criteria voor onderscheid ITC en micrometastase

Beslisdiagram voor maken onderscheid tussen ITC/pN0(i+) en micrometastases/pN1mi volgens de achtste editie van de TNM-classificatie.

- Afstand tussen cellen/clusters, lokalisatie in de sinus of parenchym of uitbreiding buiten de lymfklier is niet van invloed op de classificatie.
- Een cluster is een confluent focus van tumorcellen in contact met andere tumorcellen. Echter, tumorcellen van elkaar gescheiden door desmoplastisch/fibrotisch stroma worden geïnterpreteerd als confluent.
- De bovengrens van 0,2 mm wordt gebruikt voor clusters en 200 cellen als bovengrens voor discohesieve cellen of vrijwel cohesief gelegen clusters.

### Massale extranodale groei

Van massale extranodale groei is sprake als er zodanige tumorgroei is in het okselvet, dat er twijfel is over de radicaliteit ter plaatse van de oksel. In dat geval is er een indicatie voor nabestralen van de oksel.



## Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd. invasief carcinoom

### Aanbevelingen:

#### Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan

Om bij DCIS invasie uit te sluiten moeten laesies kleiner dan 4 cm geheel worden ingesloten; Van grotere laesies moeten ten minste 10 blokken met de laesie worden ingesloten, bij voorkeur op geleide van een specimen lamellogram.

Voor goed gedifferentieerde DCIS met een geringe afmeting wordt de term *atypische ductale hyperplasie* (ADH) gebruikt; arbitrair is een maximale omvang van 3 mm gekozen.

Aangeraden wordt invasie uitsluitend te diagnosticeren indien aan de volgende criteria wordt voldaan:

- een haard met de gebruikelijke morfologie van invasief carcinoom;
- de haard ligt buiten de losmazige periductale/lobulaire stromamanchet.

In een histologisch biopst is het van weinig nut om te proberen het onderscheid te maken tussen DAH en DCIS graad 1, en kan de diagnose als DD worden afgegeven ("atypische intraductale proliferatie, DD ADH/DCIS graad 1").

### Literatuurbespreking:

Er bestaan vele classificaties voor DCIS. Aangeraden wordt de classificatie te gebruiken die aansluit op die voor invasieve carcinomen. Daarbij worden lobulair carcinoom in situ (LCIS) en ductaal carcinoom in situ (DCIS) onderscheiden. DCIS wordt op basis van cytonucleaire en architecturale kenmerken onderverdeeld in goed, matig en slecht gedifferentieerde typen, die de voorlopers vormen van invasieve carcinomen met graad I, II, en III. Goed gedifferentieerd DCIS wordt herkend aan de micropapillaire of cribriforme architectuur met cellen met een vrij duidelijk kubisch of cilindrisch cytoplasma waardoor de kleine regelmatige ronde kernen elkaar niet overlappen. Er is weinig tot geen delingsactiviteit en apoptose, en er is hooguit minimale necrose. Slecht gedifferentieerd DCIS kenmerkt zich door vergrote, polymorfe kernen, evident aanwezige delingsactiviteit, apoptose, en vaak centrale necrose in overigens veelal solide epitheel [Holland, 1994]. Matig gedifferentieerd DCIS zit hier tussenin.

Het is niet altijd gemakkelijk om hyperplastische cilinderlaesies van goed gedifferentieerd DCIS te onderscheiden [van de Vijver, 2003]. Vooral cilinderlaesies met atypie in een naaldbiopst lijken geassocieerd te zijn met DCIS in een navolgende resectie of in de follow-up [Verschuur-Maes AH, 2011]. De WHO gebruikt voor deze laesies de term *flat epithelial atypia*.

Over de minimale grootte van de laesie om van goed gedifferentieerd DCIS te spreken bestaat geen consensus. Uit praktische overwegingen kan voor volledig geëxideerd goed gedifferentieerd DCIS met een geringe afmeting de term *atypische ductale hyperplasie* (ADH) gebruikt worden; arbitrair kan als maximale omvang 3 mm gekozen worden. Op basis van histogenetische gronden is er geen onderscheid te maken tussen goed gedifferentieerd DCIS en ADH. Bovendien is er grote interobservervariatie beschreven of een bepaalde laesie wel of niet geassocieerd kan worden als ADH. Zie ook [beleid bij vrouwen met een niet eenduidig benigne laesie](#).

In een histologisch biopst is er meestal onvoldoende informatie over de grootte van de laesie, en de consequenties van de diagnose ADH en DCIS graad 1 in een histologisch biopst zijn hetzelfde. Daarom is het van weinig nut om te proberen het onderscheid te maken, en kan de diagnose als DD worden afgegeven ("atypische intraductale proliferatie, DD ADH/DCIS graad 1").

In geval van DCIS is het niet mogelijk invasie met zekerheid uit te sluiten; DCIS zonder invasie is een diagnose per exclusionem. Voor de behandeling is het onderscheid puur DCIS en DCIS met invasief carcinoom van groot belang, vooral wat betreft de noodzaak tot okselstadiëring/behandeling. Uit een meta-analyse is gebleken dat DCIS patiënten met een positieve SWK nooit metastasen in andere okselklieren hebben. De WHO en TNM classificaties gebruiken een grens van 0,1 cm om micro-invasief carcinoom van macro-invasief te onderscheiden (pT1mi). Wat betreft de prognose en therapeutische consequenties (kans op okselkliermetastasen) is deze grens minder kritisch, en morfologisch niet goed toepasbaar; in veel gevallen van DCIS zijn de begrenzingen van ducten onscherp door reactieve fibrose en lymfocyttaire infiltraten. Daarom wordt aangeraden invasie uitsluitend te diagnosticeren indien aan de volgende criteria worden voldaan:

- een haar met de gebruikelijke morfologie van invasief carcinoom
- de haar ligt buiten de losmazige periductale/lobulaire stromamanchet

Uitsluiten van invasie vereist adequate sampling; laesies kleiner dan 4 cm dienen geheel te worden ingesloten en van uitgebreidere ten minste 10 blokken met de laesie, bij voorkeur op geleide van een specimen lamellogram. Soms wordt geen invasieve carcinoomhaard gevonden, terwijl er evidente tumorembolieën in vaten zijn (vooral bij invasief micropapillaire carcinomen). In die gevallen dient behandeling als bij invasief carcinoom te volgen.

## Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie

### Aanbevelingen:

#### Deze module heeft in 2017 een redactionele aanpassing ondergaan

Preparaten tot 30 gram moeten geheel worden ingesloten, van grotere preparaten moet op geleide van macroscopie en / of specimen lamellogram tenminste 1 coupe per cm tumor of tumorbed worden ingesloten.

Verplichte items pathologie verslag resectiepreparaat na neoadjuvante chemotherapie:

- maximale tumordiameter, invasief en / of in situ. (indien aanwezig);
- maximale diameter fibrotisch gebied (indien aanwezig);
- Afstand tumor tot dichtstbijzijnde resectievlak (indien van toepassing);
- reactie op voorbehandeling volgens EUSOMA;
- aantal lymfklieren, aantal lymfklieren met metastase en lymfklier reactie op voorbehandeling volgens EUSOMA.

Verplichte items die bepaald dienen te worden op het naaldbiopt genomen voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie

- histologische type volgens WHO;
- gradering volgens gemodificeerde Bloom en Richardson;
- ER, PR en HER2 status.

Optionele items die bepaald kunnen worden op het naaldbiopt genomen voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie:

- aan- of afwezigheid van in angio-invasie;
- aan- of afwezigheid van in situ component.

Verslaglegging van resectiepreparaten dient bij voorkeur via de protocol module van PALGA te gebeuren.

### Literatuurbespreking:

Beoordeling van preparaten na neoadjuvante therapie dient onder andere om de mate van respons vast te stellen. Adequate markering ter oriëntatie van het preparaat en met betrekking tot de plaats waar de tumor zit of zat is daartoe onontbeerlijk. Lumpectomie preparaten worden bewerkt als boven beschreven. Relatief kleine lumpectomie preparaten (arbitrair tot circa 30g) worden geheel ingesloten, van grotere preparaten en mastectomie preparaten worden coupes genomen op geleide van de macroscopische bevindingen en aanvullende gegevens van beeldvormend onderzoek. Voor het vaststellen van een pathologisch complete respons (pCR) is ruime sampling (tenminste 1 sample per cm tumor en samples in relatie tot snijvlakken) van het tumorbed nodig. Zo nodig moet opnieuw gesampled worden. Voor het vaststellen van een pCR wordt alleen gekeken naar invasieve tumor, DCIS telt niet mee. Van een partiële respons is sprake wanneer er invasieve tumor wordt aangetroffen met regressieve veranderingen zoals fibrotisch littekenweefsel met lymfoïde infiltraten, groepen van schuimcellen of verlies van klierweefsel. Bepaling van overige pathologische parameters (grootte, snijvlakken etc.) geschiedt als boven beschreven. Voor het bepalen van respons wordt het scoringssysteem volgens EUSOMA gehanteerd:

*Respons in de borst:*

1.	<i>Complete pathologische respons:</i>  (i) geen rest invasief carcinoom of (ii) geen rest invasief carcinoom maar wel aanwezigheid van DCIS.
2.	<i>Partiële respons:</i>  (i) minimale rest invasief carcinoom (bijvoorbeeld alleen verspreid nog enkele losgelegen of in groepjes gelegen tumorcellen of (ii) duidelijk respons op therapie maar met 10-50% rest invasief carcinoom of (iii) > 50% invasieve tumorcellen nog aanwezig bij vergelijking met het voorafgaande naaldbiopt, maar wel met sommige kenmerken van respons (bijvoorbeeld fibrose).
3.	<i>Geen respons:</i>  geen aanwijzingen voor respons op therapie.

*Respons in de lymfklieren\*:*

1.	Geen aanwijzing voor metastase en geen aanwijzingen voor therapie gerelateerde veranderingen in de lymfklieren.
2.	Geen metastase aangetroffen maar wel aanwijzingen voor respons/down-staging, bijvoorbeeld fibrose.
3.	Metastase aanwezig maar ook aanwijzingen voor respons zoals fibrose van de lymflier.
4.	Metastase aanwezig zonder aanwijzingen voor respons op therapie.

\*) Indien een mengbeeld van categorieën, bijvoorbeeld een lymfklier met metastase zonder respons en een lymfklier met alleen fibrose, dient de meest ongunstige categorie gebruikt te worden.

# Risicoprofilering

**Literatuurbespreking:**  
**Deze module is in revisie.**

Het doel van adjuvante systemische behandeling is om metastasering op afstand te voorkomen. Een goede selectie van patiënten die baat zullen hebben van een adjuvante behandeling is belangrijk vanwege bijwerkingen en kosten van deze therapieën. Risicoprofilering of prognosestratificatie houdt in dat patiënten met een goede prognose worden onderscheiden van de patiënten met een slechte(re) prognose, met als doel alleen die patiënten te selecteren, die baat hebben bij een behandeling. De identificatie van patiënten met een goede prognose die geen adjuvante therapie nodig hebben, impliceert echter nog niet dat alle patiënten met een slechtere prognose baat zullen hebben van adjuvante therapie.

## Prognostische factoren

**Literatuurbespreking:**  
**Deze module is in revisie.**

Er zijn verschillende classificatiesystemen in omloop om de kans op metastasering en sterfte van individuele patiënten in te schatten. De voornaamste zijn de Nottingham Prognostic Index (NPI) [Galea, 1992], de St. Gallen classificatie [Goldhirsch, 2006; Goldhirsch, 2007; Goldhirsch, 2009] en Adjuvant!. Al deze classificatiesystemen zijn gebaseerd op de traditionele prognostische factoren waaronder tumorgrootte, lymfklierstatus en tumorgradering. In de St. Gallen classificatie wordt daarnaast gebruik gemaakt van de leeftijd bij diagnose, het aantal positieve lymfklieren, de oestrogeenreceptor status, de aanwezigheid van peritumorale vasculaire invasie en de overexpressie van HER2. Adjuvant! biedt bovendien de mogelijkheid om bij de predictie rekening te houden met de aanwezigheid van co-morbiditeit ten tijde van diagnose.

De prognostische waarde van bovengenoemde traditionele prognostische factoren, zoals opgenomen in de NPI, de St. Gallen classificatie en Adjuvant! is reproduceerbaar gebleken in grote, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken bij ongeselecteerde, elkaar niet overlappende patiëntenpopulaties [Boyages, 2002; Boyages, 2006; Colomer, 2004; Lundin, 2006; Olivotto, 2005]. Verbetering van de prognostische waarde van de NPI door toevoeging van andere variabelen als progesteron receptor en HER2 lijkt mogelijk, maar is niet gevalideerd [van Belle, 2010]. Een kanttekening bij het St. Gallen classificatiesysteem is dat in de diverse validatiestudies een onevenredig groot deel van de patiënten met negatieve lymfklieren (> 70%) wordt geclassificeerd als intermediate risk of high risk en daarmee in aanmerking komt voor adjuvante systemische therapie [Boyages, 2002].

Ten opzichte van de andere risicoclassificatiesystemen biedt Adjuvant! het voordeel dat per patiënt een schatting wordt gemaakt van de reductie van de sterftekans en recidiefkans die met de gangbare medicamenteuze behandelingen gerealiseerd kan worden. Deze schattingen zijn afkomstig uit de meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Op die manier vormt het een waardevol hulpmiddel bij de advisering van en besluitvorming met de patiënt. Ook biedt het systeem de mogelijkheid om de schattingen te modificeren op basis van aanvullende prognostische informatie, waarbij onder andere gedacht kan worden aan de HER2 status of angioinvasieve groei. De risicoschattingen in Adjuvant! zijn gebaseerd op data van enkele tienduizenden patiënten uit de Amerikaanse Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) registratie [Ravdin, 2001]. De predicties van het systeem zijn gevalideerd in een onafhankelijke population-based serie van 4.083 Canadese patiënten [Olivotto, 2005]. De predicties bleken in grote mate accuraat, met uitzondering voor vrouwen jonger dan 35 jaar, waar Adjuvant! de absolute mammacarcinoomgerelateerde sterftekans met ongeveer 10% te laag inschatte. Mede op basis van deze bevindingen zijn in Adjuvant! de predicties voor vrouwen jonger dan 35 jaar bijgesteld. In een groep van 5.380 Nederlandse patiënten met een mediane follow up van 11,7 jaar bleek de voorspelling van 10 jaar totale overleving en specifieke overleving met Adjuvant! accuraat, met uitzondering van een te lage inschatting van de sterftekans met 4% voor patiënten jonger dan 40 jaar, ondanks eerdere aanpassing op basis van het Canadese onderzoek [Mook, 2009].

## Adjuvante systemische therapie

Zoals in Regionale behandeling bij mammacarcinoom beschreven toonden heel wat observationele studies het prognostische belang aan van de aanwezigheid van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen in de okselklieren en/of SWK. Enkele retrospectieve studies evalueerden het nut van adjuvante systemische behandeling bij patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen in de SWK. In een grote Nederlandse studie werden 995 patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen en behandeld met adjuvante systemische therapie (hormonale therapie en/of chemotherapie) vergeleken met 856 patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen en niet behandeld met dergelijke adjuvante therapie [de Boer, 2009]. In deze niet-gerandomiseerde studie werd zowel bij patiënten met micrometastasen als bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen een verhoogde ziektevrije vijfjaars overleving vastgesteld na behandeling met adjuvante systemische therapie (gecorrigeerde HR: 0,50; 95%CI 0,35-0,72 en 0,66 95%CI 0,46-0,95 respectievelijk). Daarbij dient vermeld te worden dat het hier een gecombineerd eindpunt betreft van lokale, regionale en afstandsrecidieven.

### Conclusies:

Niveau 2	De prognostische waarde van de traditionele prognostische factoren, zoals opgenomen in de Nottingham Prognostic Index, de Sankt Gallen classificatie en <i>Adjuvant!</i> , is reproduceerbaar gebleken in grote, onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken.  B Boyages, 2002; Boyages, 2006; Colomer, 2004; Lundin, 2006; Olivotto, 2005; Mook, 2009
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat de aanwezigheid van micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen de ziektevrije overleving negatief beïnvloedt met een hazard ratio van 1,5 bij een mediane follow-up van 5 jaar en dat de relatieve risicoreductie ten aanzien van de ziektevrije overleving met adjuvante systemische behandeling bij deze groep patiënten niet anders is dan bij de algemene borstkankerpopulatie.  B [de Boer, 2009]

### Overwegingen:

Naast de traditionele prognostische factoren, zoals tumorgradering, tumorgrootte en lymfeklierstatus, zijn talrijke andere tumorkenmerken bestudeerd op hun prognostische waarde. De factoren die ook in prospectieve onderzoeksdesigns van betekenis zijn gebleken bij het voorspellen van de prognose van patiënten met een lymfekliernegatief mammacarcinoom zijn de aanwezigheid van epitheliale kankercellen in het beenmerg, urokinase-type plasminogen activator (uPA) en de remmer hiervan (PAI-I). Voor de bepaling van deze factoren geldt echter dat de uitvoering en de standaardisatie van de techniek bewerkelijk is. De Ki67/MIB1 index is een immuunhistochemische proliferatie variabele met goede prognostische waarde [Yerushalmi, 2010; Azambuja, 2007]. Van de histologische graad is inmiddels duidelijk dat eigenlijk alleen de MAI component hiervan prognostische waarde heeft [Abdel-Fatah, 2010; Genestie, 1998; Le Doussal, 1989]. De MAI is in verschillende prospectieve Nederlandse studies voor verschillende subgroepen gevalideerd [Baak, 2005, 2007, 2008, 2010].

Er zijn weinig studies gerapporteerd waarin apart naar het effect van systemische therapie is gekeken bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen of micrometastasen. Het prognostische belang van micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen wordt beschreven in een recente meta-analyse in studies van voor de SWK tijd, en meer recent in studies waarin patiënten een SWK-procedure ondergingen. In de verschillende studies wordt een hazard ratio van ongeveer 1,5 gerapporteerd in de multivariate analyses gecorrigeerd voor een aantal primaire tumorkenmerken. Met aanvullende systemische therapie was het recidiefpercentage verminderd, vergelijkbaar met het effect bij grotere tumoren.

Bij de overweging om adjuvante systemische therapie voor te schrijven bij aanwezigheid van micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen, kan worden overwogen om het risico op recidief bij gebruik van *Adjuvant!* te corrigeren met een factor 1,5 (met een betrouwbaarheidsinterval van 1,15-2,13), indien in klierstatus "0" wordt ingevoerd. Parallel daaraan zal dus het voorspelde voordeel ten aanzien van de recidiefvrije overleving van systemische therapie iets toenemen.

Over het effect op overleving is te weinig bekend om een uitspraak te kunnen doen.

## Classificatiesystemen

### Aanbevelingen:

**Deze module is in ontwikkeling.**

## Genexpressie profielen

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Op basis van patronen van genexpressie kan mammacarcinoom in verschillende moleculaire subtypes worden onderverdeeld. Daarbij is het ook mogelijk gebleken om prognostische profielen te definiëren op basis van genexpressie profielen. Tot deze profielen behoren o.a. het MammaPrint® 70-genen profiel of Amsterdam signature [van 't Veer, 2002; van de Vijver, 2002], het MammaPrint® 76-genenprofiel of Rotterdam signature [Wang, 2005] en het 21-genen profiel of Oncotype DXTM panel [Paik, 2004; Paik, 2006]. Deze worden bepaald aan de hand van real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in gefixeerd tumorweefsel uit weefselblokjes (Oncotype DX) of via DNA microarray analyse van vers (diepgevroren) tumorweefsel (MammaPrint, Rotterdam signature), waarbij de activiteit van meerdere genen in de tumor bestudeerd wordt. Dus in plaats van te kijken naar weefselstructuren, weefselopbouw en de eiwitten die daarbij betrokken zijn, kijkt men nu naar de mate van expressie van geselecteerde genen gemeten aan de hoeveelheid aanwezig RNA. De sets van genen waarop deze testen zijn gebaseerd vallen merendeels in de genclusters van de oestrogenrespons en proliferatie. De set van 70 genen van de MammaPrint werd geïdentificeerd uit ruim 25.000 ongeselecteerde kandidaatgenen bij 78 patiënten met T1-2N0 (zowel ER positieve als negatieve) invasief mammacarcinoom jonger dan 55 jaar (grotendeels niet met adjuvante therapie behandeld) [van 't Veer, 2002]. Op geleide van de correlatie met een gemiddeld expressieprofiel volgt classificatie in een hoog of laagrisicoprofiel. Voor Oncotype DX werden bij 668 patiënten met N0 en ER positieve mammacarcinoom, behandeld met tamoxifen in de NSABP trial 14, uit 250 tevoren geselecteerde genen uiteindelijk 21 genen (16 kankergelateerde en 5 referentie genen) gekozen om een tienjaars mammacarcinoom recurrence te bepalen [Paik, 2004]. De recurrence score (RS) wordt berekend op een schaal van 0 tot 100, met een onderverdeling in laagrisico (RS <18), intermediair risico (RS 18-30) en hoogrisico (RS >30).

## Prognostische waarde

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Van een aantal genexpressie profielen is aangetoond dat ze bij patiënten significant beter de subgroepen met een gunstige of ongunstige prognose kunnen onderscheiden dan traditionele systemen gebaseerd op

klinische en histologische parameters [van de Vijver, 2002]. De MammaPrint plaatste 40% van de N<sub>0</sub> patiënten in de goede prognosegroep, waarbij volgens de St. Gallen criteria slechts 15% in de groep met een laagrisico zou vallen. Inmiddels is de MammaPrint in retrospectieve studies gevalideerd bij zowel lymfklier negatieve [Buyse, 2006; Bueno-de-Mesquita, 2009] als lymfklier positieve patiënten (1 tot 3 lymfkliermetastasen) [Mook, 2009], bij postmenopauzale N<sub>0</sub> patiënten van 55 tot 70 jaar [Mook, 2010], bij HER2 positieve mammacarcinomen [Knauer, 2010] en bij kleine T<sub>1</sub> tumoren [Mook, 2010]. Vergeleken met de traditionele risicoschattingen is de MammaPrint in deze retrospectieve studies een nauwkeurer prognostisch instrument. In de prospectieve RASTER studie bleek implementatie van de MammaPrint mogelijk in 16 Nederlandse ziekenhuizen [Bueno-de Mesquita, 2007]. De MammaPrint classificeerde 208 (49%) van 427 N<sub>0</sub> patiënten in de groep van slechte prognose, terwijl dit volgens *Adjuvant!* 69%, volgens de St. Gallen richtlijnen 83% en volgens de NPI 42% bedroeg (disconcordantie in respectievelijk 37%, 39% en 27%).

Het 76-geneprofiel is gevalideerd in 2 studies met 378 N<sub>0</sub> patiënten die geen adjuvante systemische therapie hadden gekregen [Foekens, 2006; Desmedt, 2007]. De tienjaars recidiefvrije overleving bedroeg 94% in de goede prognosegroep, versus 65% in de slechte prognosegroep [Foekens, 2006].

Het 21-geneprofiel van OncotypeDX werd gevalideerd in 651 N<sub>0</sub> ER+ patiënten die in de NSABP B20 trial met tamoxifen waren behandeld [Paik, 2006]. In een case-control studie met 790 ER+ N<sub>0</sub> patiënten was de tienjaars recidiefvrije overleving van de laag, intermediair en hoogrisicogroep respectievelijk 97%, 89% en 84% bij patiënten behandeld met alleen tamoxifen [Habel, 2006]. Validatie van dit profiel in een subgroep van 1.231 postmenopauzale patiënten uit de ATAC trial bevestigde de prognostische waarde van dit profiel voor zowel N<sub>0</sub> als N+ ER+ mammacarcinoom, behandeld met tamoxifen of anastrozole [Dowsett, 2010]. Het 21-geneprofiel van OncotypeDX is specifiek ontwikkeld bij ER+ mammacarcinoom, en derhalve niet getest bij ER- ziekte. In al deze genexpressie studies zijn voornamelijk patiënten met invasief ductaal carcinoom bestudeerd.

## Predictieve waarde

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in revisie.

Adjuvant! ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) is een gevalideerd instrument voor de predictie van prognose van individuele patiënten en de predictie van de reductie van absolute recidief- en sterftekans door adjuvante systemische therapie. Om die reden zijn de aanbevelingen voor de adjuvante systemische behandeling in deze richtlijn gebaseerd op de tabellen die met Adjuvant! zijn gegenereerd.

In individuele gevallen bij een hormoongevoelig invasief ductaal carcinoom kunnen gevalideerde genexpressieprofielen worden gebruikt, indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de traditionele prognostische factoren.

### Literatuurbespreking:

In een gepoolde retrospectieve analyse van 7 studies naar adjuvante therapie bij 541 patiënten werd in de hoogrisicogroep, zoals bepaald met MammaPrint, een betere metastasevrije vijfjaars overleving gezien van 88% in de groep behandeld met chemotherapie gevolgd door hormonale therapie, versus 76% in de groep behandeld met alleen hormonale therapie [Knauer, 2010]. De voorspellende waarde van de MammaPrint voor het effect van adjuvante chemotherapie is met deze retrospectieve niet-gerandomiseerde studie met verschillende chemotherapie regimes nog niet bewezen. In een subgroep van de NSABP B20 trial, waarin N<sub>0</sub> ER+ patiënten waren gerandomiseerd tussen tamoxifen en tamoxifen plus chemotherapie, werd middels Oncotype DX alleen een voordeel van chemotherapie gevonden bij patiënten met een hoge recurrence score (>30) (RR 0,26; 95%CI 0,13-0,53) [Paik, 2006]. Bij een lage en intermediaire RS werd geen voordeel van chemotherapie gezien boven alleen tamoxifen (RR 1,31; 95%CI 0,46-3,78 en RR 0,61; 95%CI 0,24-1,59, respectievelijk). In een soortgelijke retrospectieve analyse van postmenopauzale N+ ER+ patiënten werd alleen een voordeel van adjuvante CAF chemotherapie gezien bij groep met een hoge RS [Albain, 2010]. Alhoewel geen voordeel van chemotherapie kon worden vastgesteld in de lage en

intermediaire RS groepen, kan een klinisch voordeel niet direct worden uitgesloten gezien de grote betrouwbaarheidsintervallen in deze groepen. De predictieve waarde van de genprofielen is niet prospectief onderzocht met nieuwere therapeutische modaliteiten als aromatase remmers, andere chemotherapie middelen en trastuzumab.

### Conclusies:

Niveau 2	<p>Van verschillende genexpressie profielen is in retrospectieve studies aangetoond dat ze bij patiënten beter de subgroepen met een gunstige of ongunstige prognose kunnen onderscheiden dan de traditionele risicoschattingen.</p> <p>B [Buyse, 2006; Chang, 2003; Desmedt, 2007; Foekens, 2006; Huang, 2003; Paik, 2004; Paik, 2006; Sotiriou, 2003; van 't Veer, 2002; van de Vijver, 2002; Wang, 2005; Bueno-de-Mesquita, 2009; Mook, 2009; Mook, 2010; Dowsett 2010]</p>
----------	--

### Overwegingen:

Van bovengenoemde genexpressieprofielen is momenteel in Nederland alleen de MammaPrint commercieel beschikbaar. In 2008 is door de Food and Drug Administration goedkeuring verleend voor het op de markt brengen van de MammaPrint. Amerikaanse verzekeraars beschouwen het gebruik hiervan nog als experimenteel. Er zijn nog geen studies die klinische resultaten als gevolg van toepassing van de uitslag van de MammaPrint beschrijven. De MINDACT trial is een prospectief gerandomiseerde multicenter studie waarin patiënten met een discordante uitkomst van MammaPrint en klinische risicoinschatting volgens Adjuvant! worden gerandomiseerd voor het volgen van de uitkomst van ofwel MammaPrint ofwel de klinische risicoinschatting. De inclusie van deze studie is op 1 juli 2011 geëindigd. In de Amerikaanse TAILORx studie zijn N0 ER+ patiënten en een intermediair risico volgens de Recurrence Score gerandomiseerd tussen chemotherapie gevolgd door hormonale therapie of alleen hormonale therapie. De resultaten van deze studies worden pas na jaren duidelijk.

Het St. Gallen internationale expert consensus panel stelt dat gevalideerde genexpressieprofielen kunnen worden gebruikt als een toevoeging aan state of the art uitgevoerde histopathologie, indien er twijfel is over de indicatie voor adjuvante chemotherapie op basis van de traditionele prognostische factoren [Goldhirsch, 2009].



# Adjuvante systemische therapie

## Aanbevelingen:

**Deze module is deels gereviseerd en deels in revisie.**

*ALGEMENE aanbevelingen (chemotherapie, endocriene therapie en trastuzumab)*

De bijdrage in (ziektevrije-) overlevingswinst door chemotherapie is beperkt bij oudere patiënten met een ER+/laag stadium mammacarcinoom, **met** name indien een tweede generatie chemotherapie schema wegens comorbiditeit niet mogelijk is. Adjuvant Online kan bij dergelijke dilemma's helpen om deze categorie patiënten alleen hormonale therapie te adviseren.

## 2012

### Adjuvante chemotherapie bij HER2-negatieve tumoren:

Derde generatie schema's:

- 6 kuren TAC
- 3 kuren FE100C gevolgd door 3 kuren docetaxel driewekelijks
- 4 kuren AC gevolgd door 12 kuren paclitaxel wekelijks
- 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel driewekelijks

Indien een derde generatie schema niet wenselijk is, kan behandeling met een tweede generatie schema 4 kuren TdocetaxelC of een eerste generatie schema 4 kuren AC of 6 kuren klassiek CMF worden overwogen.

## 2017

### Adjuvante chemotherapie bij HER2-positieve tumoren:

- 4 x AC gevolgd door 12 x q1wk paclitaxel + trastuzumab      **of**
- 4 x AC gevolgd door 4 x q3wk docetaxel + trastuzumab

Een alternatief schema met minder risico op cardiale toxiciteit is het TCH schema: 6 x q3wk docetaxel + carboplatin + trastuzumab.

Na beëindigen van de adjuvante chemotherapie wordt de behandeling met trastuzumab q3wk subcutaan (of intraveneus) voortgezet tot een totale behandelingsduur van 1 jaar.

Bij pT1N0 tumoren kunnen de 4 AC kuren achterwege worden gelaten. De aanbevolen behandeling is dan 12 x q1wk paclitaxel + trastuzumab (gedurende 1 jaar)

*NB: Patiënten met kleine (tot 0,5 cm) HER2-positieve tumoren kunnen ook in aanmerking komen voor de hierboven genoemde behandelingen. Andere tumorkenmerken, toxiciteit en nog onzekere effectiviteit dienen tegen elkaar afgewogen te worden.*

Voorafgaand, tijdens en na de behandeling met trastuzumab dient regelmatig de hartfunctie (LVEF) gecontroleerd te worden.

Indien voor start van de behandeling met trastuzumab de LVEF  $\geq 50$ -55% bedraagt, en wanneer tijdens de therapie de LVEF  $\geq 50$ % is en niet meer dan absoluut 10% gedaald is vanaf de beginwaarde, is continueren behandeling met trastuzumab verantwoord.

## 2017

### Endocriene therapie bij premenopauzale vrouwen

Adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker bestaat uit tamoxifen gedurende 5 jaar.

Overweeg bij jonge vrouwen (<40 jaar) met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker en een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie ovariële suppressie toe te voegen aan de adjuvante behandeling met

tamoxifen, indien de premenopauzale status persisteert.

Overweeg bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker met lymfeklier-positieve ziekte adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende een behandelduur van 10 jaar.

Bij een indicatie voor adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten maar een contra-indicatie voor tamoxifen valt een aromataseremmer in combinatie met een LHRH agonist te overwegen.

De werkgroep is van mening dat een beslissing samen met de patiënt genomen dient te worden nadat (mogelijke) voordelen en nadelen besproken zijn.

De arts en patiënt maken in goede samenspraak een keuze voor endocriene adjuvante therapie met de mogelijkheid voor specialistische poliklinische controle gedurende deze therapie.

## 2017

### **Endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen**

Adjuvante endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker bestaat uit een sequentiële behandeling met 2 tot 3 jaar tamoxifen gevolgd door 3 tot 2 jaar een aromataseremmer (of de omgekeerde volgorde) of een aromataseremmer gedurende 5 jaar.

Als een contra-indicatie voor één van beide middelen bestaat, is behandeling gedurende 5 jaar met het andere middel een alternatief.

Omdat een aromataseremmer alleen werkzaam is bij afwezige ovariële functie, dient bij toepassing van een aromataseremmer bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe regelmatig het ontbreken van ovariële activiteit gecontroleerd te worden middels bepaling van de waarden FSH, LH en oestradiol.

Aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met cN+.

Of een aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na eerdere sequentiële behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen en een aromataseremmer (of vice versa) een betere ziektevrrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen geeft bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker, is nog onbekend.

Bij verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen is de optimale duur hiervan onbekend.

Tamoxifen (5 jaar) als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrrije overleving, dan 5 jaar behandeling met tamoxifen, bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met okselkliermetastasen bij de primaire diagnose.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

## 2017

### **Bisfosfonaten**

Bij postmenopauzale vrouwen met stadium II-III borstkanker en een 10-jaars overleving van 84% of minder, nadat het effect van de adjuvante systemische therapie is meegerekend, dient toevoeging van een bisfosfonaat (oraal clodronaat of intraveneus zoledroninezuur) aan de adjuvante systemische therapie overwogen te worden.

Toevoeging van een bisfosfonaat is voor een periode van 3 jaar.

Bij toevoeging van een bisfosfonaat dienen risicofactoren voor kaaknecrose in kaart gebracht te worden en horen instructies voor tandartsbezoek te worden gegeven.

Tenzij er sprake is van hypercalciëmie dienen simultaan calcium en vitamine D te worden voorgeschreven (minimaal 500 mg respectievelijk 400IE).

### Literatuurbespreking:

Adjuvante systemische chemo- en/of endocriene therapie wordt gegeven als aanvulling op de primaire locoregionale behandeling, met het oogmerk eventueel aanwezige, maar nog niet vast te stellen, metastasen op afstand (occulte metastasen) te elimineren. Uit vele grote gerandomiseerde studies en enkele belangrijke meta-analyses is gebleken dat deze vorm van behandeling een duidelijke bijdrage levert aan de genezingskans van vrouwen met een vroeg stadium mammacarcinoom [EBCTCG, 2005].

Belangrijk voor het bepalen van de kans op de aanwezigheid van metastasen zijn de oksellymfklierstatus, de tumorgrootte en graad, de leeftijd van patiënt, en de aanwezigheid van HER2 overexpressie. Naast deze klassieke prognostische factoren is in de afgelopen jaren veel onderzoek verricht naar veelbelovende nieuwe prognostische factoren die gebruik maken van de het genetisch profiel van de tumor, waarmee het biologisch gedrag beter kan worden gekarakteriseerd.

Elke patiënt met een primair operabel mammacarcinoom kan in principe baat hebben bij behandeling met adjuvante systemische therapie. De kans op occulte metastasen is echter niet voor elke patiënt gelijk. Risicoprofilering is noodzakelijk om patiënten met een goede prognose te onderscheiden van patiënten met een slechte(re) prognose met als doel de adjuvante therapie adviezen af te stemmen op de geschatte prognose (zie Risicoprofilering).

Voorheen werd behandeling met adjuvante systemische therapie geadviseerd bij een te verwachten absolute tienjaars overlevingswinst van ten minste 5%. De grens van wel of niet adjuvant behandelen werd toen gelegd bij een tienjaars kans op mortaliteit van 20% of meer, omdat de meta-analyse van de EBCTCG globaal 25% relatieve risico reductie op overlijden aantoonde met de toen beschikbare adjuvante systemische therapieën.

De effectiviteit van de huidige chemo- en hormonale therapie is echter groter. Uit de gegevens van de meta-analyse van 2000 (publicatie 2005) blijkt dat de vijftienjaars relatieve risico reductie op overlijden door anthracycline-bevattende chemotherapie, tamoxifen of de combinatie van beide modaliteiten 20-57% bedraagt.

Adjuvante systemische therapie wordt geadviseerd indien het absolute risico op een tienjaars mortaliteit 15% of meer bedraagt. Met de genoemde relatieve reducties in de kans op overlijden wordt dan voor de meeste categorieën patiënten de absolute kans op sterfte met 4-5% gereduceerd. Voor kans op recidief geldt minimaal een absolute reductie van 10% als minimale voorwaarde. Met de huidige adjuvante behandelingen wordt dit vrijwel steeds bereikt bij een kans op recidief van 25% of hoger.

Er zijn verschillende richtlijnen die kunnen helpen bij de behandelbeslissing: St. Gallen, NCCN, en ASCO richtlijnen. Nadeel is dat geen van deze richtlijnen een kwantitatieve indruk geeft van de winst in (ziektevrije-) overleving die kan worden verwacht door de geselecteerde behandeling. In het programma Adjuvant! wordt met patiënt- en tumorgerelateerde kenmerken een inschatting gemaakt van de prognose en het effect van de verschillende behandelingsmogelijkheden [Ravdin, 2001]. Het programma is gevalideerd in verschillende grote datasets, on-line te bezoeken ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) [Olivotto, 2005]. Opbouw van deze database berust op SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) data met op USA-data gebaseerde, kankerspecifieke overlevings- en recidief-curves. De relatieve winst door vermindering van recidief- en sterftetekansen is afkomstig uit de meta-analyse van de EBCTCG en is verwerkt in deze curves, om te komen tot leeftijds- en tumorkenmerk-afhankelijke risicoschattingen.

Het programma onderscheidt drie categorieën chemotherapieschema's:

- Eerste generatie schema's zijn 6 kuren CMF en 4 kuren AC.
- Tweede generatie schema's zijn 6 kuren CAF, 6 kuren FE100C/CE120F, 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren paclitaxel, en 4 kuren TC (docetaxel, cyclofosfamide).
- Derde generatie schema's zijn 6 kuren TAC, 3 kuren FE100C gevolgd door 3 kuren docetaxel, 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel of 12 kuren paclitaxel wekelijks en dose-dense (q 2 weken) 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren paclitaxel.

De tweede en met name de derde generatie schema's zijn voornamelijk onderzocht bij N+ patiënten.

Bij de hormonale interventies worden tamoxifen of de combinatie van tamoxifen met ovariële ablatie als even effectief beschouwd bij de premenopauzale patiënt. Voor de postmenopauzale patiënt is tamoxifen *de eerste generatie* endocriene therapie en zijn de behandeling met een aromataseremmer of de sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer dan wel een aromataseremmer gevolgd door tamoxifen voor een periode van 5 jaar *de tweede generatie* endocriene therapie.

De sterfterisico's van HER2 overexpressie en de overlevingswinst van behandeling met trastuzumab zijn nog niet opgenomen in *Adjuvant!*. De keuzes voor adjuvant behandelen of niet zijn in deze richtlijn gebaseerd op de tabellen van dit programma, en komen voor een belangrijk deel overeen met de nieuwe St. Gallen criteria.

In aanmerking voor behandeling komen:

- alle patiënten met een N+ tumoren, of
- een ongunstige N0 tumor:
  - ◆ leeftijd < 35 jaar behalve een graad I tumor ≤ 1cm
  - ◆ leeftijd ≥ 35 jaar met een tumor van 1,1-2 cm en ≥ graad II of met een tumor > 2 cm).
  - ◆ bij HER2 overexpressie in een tumor ≥ 0,5 cm ongeacht andere kenmerken kan systemische therapie ook worden overwogen.

Tot op heden zijn de meeste studies verricht in de algemene mammacarcinoompopulatie, waarbij geen rekening gehouden is met de moleculaire heterogeniteit van de ziekte. Op basis van retrospectieve studies wordt wel ongeveer sinds 2000 de hormoonreceptorstatus gebruikt als leidraad voor hormonale therapie. Ontwikkelingen zijn gaande om met behulp van moleculaire technieken testen te ontwikkelen die kunnen leiden tot behandeling op maat. Een goed voorbeeld hiervan is het bepalen van HER2 overexpressie om die groep te identificeren die baat heeft bij toevoeging van trastuzumab aan chemotherapie. In de toekomst zullen waarschijnlijk ook testen beschikbaar komen die bepalen of iemand een anthracycline nodig heeft of niet, en of een patiënt beter paclitaxel of docetaxel kan krijgen, of geen baat heeft bij taxanen.

## Chemotherapie

### Literatuurbespreking:

In deze module zijn alleen de adjuvante chemotherapie in combinatie met trastuzumab en adjuvante therapie met botsterkte beïnvloedende (calcium-regulerende) middelen: bisfosfonaten (oraal en intraveneus) en denosumab beschreven. De overige onderdelen zijn nog in ontwikkeling.

## Anthracyclines

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Uit de meta-analyses van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) blijkt dat chemotherapie de ziektevrije- en totale overleving van alle patiënten met een vroeg stadium mammacarcinoom verbetert [EBCTCG 2005, 2008, 2010]. In de meta-analyse worden de therapieresultaten uitgedrukt in de jaarlijkse reductie van het RR op overlijden en de uiteindelijke absolute tien of vijftienjaars overlevingswinst. Behandeling met 6-9 kuren anthracycline-bevattende chemotherapie reduceert het RR op overlijden aan mammacarcinoom met ongeveer 38% per jaar voor vrouwen jonger dan 50 jaar en met ongeveer 20% per jaar voor vrouwen van 50-69 jaar. De reductie in het RR op recidief of sterfte is in deze studies grotendeels onafhankelijk van de hormoongevoeligheid van de tumor, het gebruik van tamoxifen, de klierstatus en andere tumorkenmerken. De anthracycline-bevattende chemotherapieschema's zijn effectiever dan de CMF (C: Cyclofosfamide, M: Methotrexaat, F: 5-Fluorouracil) regimes en resulteren in een significante daling van de kans op een recidief (HR 0,89; 2p=0,0001) en overlijden (HR 0,84; 2p<0,00001) in vergelijking met het CMF schema [EBCTCG, 2005].

### Adjuvante chemotherapie en hormoonreceptorstatus van de tumor

Enkele retrospectieve studies tonen dat postmenopauzale patiënten met een hormoongevoelig (HR+), vroeg stadium mammacarcinoom (kliernegatieve (N0) en klierpositieve (N+) patiënten met metastasen in 1-3 klieren), een slechts beperkt absoluut voordeel hebben van de toevoeging van chemotherapie aan de standaard behandeling met tamoxifen [Colleoni, 2005; Pritchard, 1997; LBCSG, 1984; Goldhirsch, 1990; Fisher, 1997; Fisher, 2004; Albain, 2004; Berry, 2006; Wils, 1999; Fargeot, 2004; Namer, 2006; Conforti, 2007; Albain, 2009]. Dezelfde bevinding werd gedaan in de kleine IBCSG 11-93 studie bij laagrisico N+ premenopauzale patiënten met een hormoongevoelige tumor. Toevoeging van 4 kuren A/EC chemotherapie aan tamoxifen in combinatie met suppressie van de ovariële functie toonde geen verbetering in overleving [Thurlimann, 2009]. Ook het programma Adjuvant! overschatte in een retrospectieve analyse de effecten van chemotherapeutische behandeling toegevoegd aan combinatie hormonale therapie met tamoxifen en suppressie van de ovariële functie bij premenopauzale patiënten met een ER+, N+, laagrisico mammacarcinoom [Paridaens, 2010; Cufer, 2008]. In de meeste van deze studies zijn echter eerste of maximaal tweede generatie chemotherapie schema's gebruikt.

Ook uit studies met neoadjuvante chemotherapie blijkt een negatieve correlatie tussen hormoongevoeligheid en het effect van chemotherapie, meestal uitgedrukt in percentage pathologische complete remissie (pCR). De verschillen in percentages pCR bij patiënten met hormoongevoelige versus hormoonongevoelige tumoren door neoadjuvante chemotherapie zijn ook in recente studies bevestigd (tot 10% vs. >20%). De studies geven helaas geen data over de mate van hormoongevoeligheid, met uitzondering van Bhargava, die aangeeft dat de percentages pCR bij patiënten met luminal A en B tumoren - corresponderend met ER score >200 vs. 11-199 - niet verschillend zijn (1,8 vs. 1,4%). Een consistente relatie tussen aan- of afwezigheid van de progesteronreceptor en het effect van (neo-)adjuvante chemotherapie is niet aangetoond.

Door het onderzoek naar het genetische profiel van de tumor is duidelijk geworden dat deze hormoongevoelige mammacarcinomen tot een heterogene groep behoren waarvan het spectrum reikt van zeer laagrisico, waarvoor chemotherapie niet zinvol is, tot een duidelijk verhoogd risico op recidief hetgeen behandeling met chemotherapie rechtvaardigt [Soteriou, 2009; Bonnefoi, 2009; Albain, 2009; Albain, 2010].

Conventionele adjuvante en neoadjuvante chemotherapie is naast adequate hormonale behandeling van beperkte betekenis bij patiënten met hormoongevoelige tumoren. De bijdrage van chemotherapie neemt af met de leeftijd. Derde generatie chemotherapieschema's lijken effectiever. Er is een aangetoonde omgekeerde correlatie tussen het effect van (neo-)adjuvante chemotherapie en de hormoongevoeligheid. Echter, binnen de hormonaalgevoelige groep is geen afkapwaarde van de receptoractiviteit bekend op grond waarvan chemotherapie wel of niet moet worden geadviseerd.

Op grond van andere factoren (zoals zeer lage concentratie hormoonreceptoren, leeftijd, conditie, contra-indicaties, gradering, HER2 etc.) kan een indicatie voor (neo-)adjuvante behandeling met chemotherapie worden versterkt of verzwakt. Indien hiervoor wordt gekozen heeft een derde generatie schema de voorkeur.

### Adjuvante chemotherapie bij de oudere patiënt

Over het effect van adjuvante chemotherapie bij patiënten van 70 jaar of ouder is nog weinig bekend. Twee gerandomiseerde studies onderzochten het effect van adjuvant chemotherapie bij patiënten van 65 jaar en ouder [Fargeot, 2004; Muss, 2009]. In de studie van Fargeot werd gerandomiseerd tussen behandeling met tamoxifen met en zonder 6 kuren wekelijks epirubicine, en in de Amerikaanse studie werden de patiënten in de controle arm behandeld met 6 kuren CMF (klassiek) of 4 kuren AC in vergelijking met 6 kuren capecitabine in de experimentele arm. Epirubicine toevoeging aan tamoxifen resulteerde in een 6-jaar ziektevrije- overlevingswinst van 3,3%, maar geen winst in overleving. Klassiek CMF en AC resulteerden in een significant betere (ziektevrije-) overleving na 3 jaar in vergelijking met capecitabine met name bij de patiënten met een tumor met negatieve hormoonreceptoren. Toxiciteit was beperkt in de wekelijks epirubicine groep maar aanzienlijk in de CMF behandelde groep wat resulteerde in het feit dat slechts 62% van de patiënten de geplande 6 kuren ontvingen.

### Optimale duur adjuvanteanthracycline-bevattende chemotherapie

Hoewel anthracycline-bevattende schema's tot de standaard adjuvante chemotherapie worden gerekend, is nog onvoldoende onderzocht wat de optimale duur en dosering is van deze behandeling. Indirecte gegevens suggereren dat 6-9 cycli anthracycline-bevattende chemotherapie effectiever is dan 4 cycli. De argumenten hiervoor zijn:

- De meta-analyse van 2005 toont dat het weglaten van de data van de 4 studies waarin 4 of minder

cycli AC of EC (C: cyclophosphamide, A: doxorubicine, E: epirubicine) werden gegeven resulteert in een toename in de winst in overleving door anthracycline-bevattende chemotherapie t.o.v. niet anthracycline-bevattende chemotherapie. Behandeling met 6 tot 9 cycli anthracycline-bevattende chemotherapie resulteert in ongeveer 25% jaarlijkse reductie van het RR op overlijden ten opzichte van de CMF regimes [EBCTCG, 2005].

- Drie studies waarin 4 cycli AC/EC werden vergeleken met 6 cycli klassiek CMF toonden vergelijkbare uitkomsten [Fisher, 1990; Fisher, 2001; Galligioni 2000], terwijl 6 cycli CE120F effectiever bleken dan 6 cycli klassiek CMF [Levine, 2005].
- Zes cycli FEC resulteerden in een betere overleving dan 3 cycli FEC bij premenopauzale patiënten met een N+ mammacarcinoom [Fumoleau, 2003].

Op grond van deze argumenten wordt algemeen geaccepteerd dat 6 cycli intraveneus FAC/CAF of FEC/CEF beschouwd worden als de standaard adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie.

Optimale dosis adjuvante anthracycline-bevattende chemotherapie

### Dosisescalatie

Zeven studies onderzochten het effect van dosisescalatie van doxorubicine, cyclophosphamide en epirubicine als adjuvante chemotherapie [Galligioni, 2000; Levine, 2005; Henderson, 2003; Budman, 1998; Fisher, 1997; Fisher, 1999; Piccart, 2001; FASG, 2001; Bonnetterre, 2005]. In de CALGB 9344 studie resulteerde behandeling met een hogere dan standaarddosis doxorubicine (60 mg/m<sup>2</sup>), gedurende 4 kuren, niet in een betere overleving [Henderson, 2003]. In de CALGB 8541 bleek behandeling met een cumulatieve dosis doxorubicine lager dan 240 mg/m<sup>2</sup> wel minder effectief [Budman, 1998]. Dosisescalatie van cyclophosphamide resulteerde in de NSABP B-22 en B-25 studie niet in een betere overleving, behalve voor de subgroep van vrouwen onder de 50 jaar met minstens 4 tumorpositieve okselklieren [Fisher, 1999]. Dosisescalatie van doxorubicine boven een standaarddosis (van 60 mg/m<sup>2</sup>/kuur) resulteerde niet in een beter klinisch effect, terwijl er anderzijds een cumulatieve drempelwaarde leek te bestaan waaronder de effectiviteit wel afneemt [Burdette-Radoux, 2003]. Drie van de vier studies die het effect onderzochten van hooggedoseerde epirubicine (100-120 mg/m<sup>2</sup>) schema's bij patiënten met een N+/hoogrisico mammacarcinoom toonden een betere overleving ten opzichte van 6 kuren klassiek CMF en ten opzichte van epirubicine 50-60 mg/m<sup>2</sup> [Galligioni, 2000; Piccart, 2001; FASG, 2001; Bonnetterre, 2005]. Er zijn geen studies waarin 4-6 cycli (F)A60C zijn vergeleken met 6 cycli (F)E100-120C.

### Dosisintensificatie

Het principe van dosisintensificatie is in vele studies onderzocht [Bonadonna, 2004; Therasse, 2003; Fetting, 1998; Linden, 2007; Nitz, 2005; Citron, 2003; Venturini, 2005; Burnell, 2010; Moebus, 2010]. In de meeste studies werd echter niet het pure dose-dense principe (intensivering van de dosis chemotherapie door het interval tussen de toedieningen te verkorten) onderzocht maar was er ongelijkheid in doses in beide studiearmen. Twee pure dose-dense studies tonen de volgende resultaten. In de CALGB 9741 studie bleek behandeling met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren paclitaxel in een 14-daags schema te resulteren in een betere vierjaars ziektevrije overleving (82 vs. 75%) en driejaars overleving (92 vs. 90%) dan dezelfde driewekelijkse behandeling bij patiënten met een N+ mammacarcinoom. In de Italiaanse studie waarin het effect van 6 kuren FE60C, gegeven met een twee- of driewekelijks interval, werd vergeleken was er geen statistisch significant verschil in effectiviteit tussen beide schema's [Venturini, 2005]. Recent werden twee grote studies gepubliceerd die een dose-dense en geïntensifieerd schema vergeleken met driewekelijks standaard AC/EC en paclitaxel schema [Moebus, 2010; Burnell, 2010]. De studie van Burnell, uitgevoerd bij 2104, N+ en hoogrisico N0 patiënten, kende als derde arm het Canadese CE120F schema. Het driewekelijkse AC/paclitaxel schema bleek na een mediane follow-up van 30 maanden inferieur aan zowel het geïntensifieerde schema als het Canadese CE120F schema. De driejaars ziektevrije overleving was respectievelijk: 85%, 89,5% en 90,1%. In de Duitse studie werd, bij 1.284 patiënten met 4 of meer positieve lymfklieren, een standaard driewekelijks EC/paclitaxel schema vergeleken met alle middelen gegeven als monotherapie in een tweewekelijks schema en geëscaleerde dosis. De vijfjaars ziektevrije overleving was respectievelijk 62% vs. 70% (p<0,001) en de overleving 77% vs. 82% (p=0,0285). In deze studie trad een AML of MDS op bij 4 patiënten die behandeld waren in de geïntensifieerde arm.

### Hoge dosis chemotherapie

Meerdere studies hebben het effect van hoge dosis chemotherapie gevolgd door stamceltransplantatie vergeleken met behandeling met standaard adjuvante chemotherapie. In een meta-analyse van 15 studies werd een 13% absolute ziektevrije overlevingswinst gerapporteerd na een mediane follow-up van 6 jaar. Er was geen winst in overleving, mogelijk mede veroorzaakt door aan therapiegerelateerde overlijden en een

toename in het optreden van acute myeloïde leukemie en MDS in sommige studies. In enkele retrospectieve subgroep analyses leek hoge dosis chemotherapie met name effectief voor patiënten met een HER2 negatieve tumor en voor patiënten met een triple negatieve tumor [Rodenhuis, 2006; Tallman, 2003; Peters, 2005; Wilkin, 2007; Hanrahan, 2006; Zander, 2004; Leonard, 2004; Coombes, 2005; Moore, 2007; Nieto, 2009; Farquhar, 2007]. Na een follow-up van 87 maanden toont de Nederlandse 4+ studie een trend in de actuariële vijfjaars ziektevrije overleving ten gunste van de hoge dosis arm van 4% voor de gehele groep (HR 0,84;  $p=0,076$  (tweezijdig)). Een niet geplande subgroepanalyse toont een significante vijfjaars overlevingswinst van 7% voor de patiënten met een tumor zonder HER2 overexpressie die behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie. Een tweede analyse in een representatieve steekproef binnen de HER2-negatieve subpopulatie toont een substantiële achtjaars overlevingswinst van circa 50% voor patiënten met tumoren met een BRCA1-achtig array comparative genomic hybridisation (CGH) profiel wanneer zij behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie ten opzicht van standaard FE90C (multivariate HR 0,12; 95%CI 0,04-0,43; vijfjaars recidiefvrije overleving 78% vs. 29%), terwijl geen significant verschil in (recidiefvrije) overleving wordt gezien tussen de twee behandelarmen in de patiëntengroep die een tumor zonder BRCA1-achtig CGH profiel heeft [Vollebergh, 2010].

## Taxanen

### Literatuurbespreking: Deze module is in revisie.

Naast de anthracyclines zijn de taxanen (paclitaxel en docetaxel) zeer effectief gebleken bij de behandeling van mammacarcinoom. Beide middelen tonen klinisch geen kruisresistentie met de anthracyclines. Resultaten zijn nu beschikbaar van 21 trials met eerste-generatie taxaan behandeling waarin ongeveer 35.000 vrouwen zijn gerandomiseerd tussen behandeling met taxaan-bevattende en taxaan-vrije, meestal anthracycline-bevattende, chemotherapie. De studies verschillen in studieopzet, het soort taxaan dat is gebruikt, en het gelijktijdig of sequentieel toevoegen van het taxaan aan het anthracycline-bevattend schema. Uit enkele gepoolde data-analyses en een meta-analyse blijkt dat taxaan-bevattende adjuvante chemotherapie resulteert in een geringe winst in ziektevrije overleving en overleving (respectievelijk ongeveer 5 vs. 3% absolute winst) in vergelijking met de controlearm (meestal een anthracycline-bevattend schema) van de studies. Deze bevinding is onafhankelijk van het type taxaan, het toedieningschema, de klierstatus en hormoonreceptor expressie [Bria, 2006; de Laurentiis, 2008; Ferguson, 2007; Bedard, 2010; Kelly, 2010]. De studies zijn echter weer verder onder te verdelen in:

- studies waarin het taxaan-bevattend schema is vergeleken met een relatief laag-gedoseerd anthracycline schema (b.v. 4 AC of 6 FAC50) en
- studies waarin het taxaan-bevattend schema is vergeleken met een standaard gedoseerd anthracycline-bevattend schema (bijvoorbeeld 6 FEC90/100) in de controle arm.

### Eerste generatie taxaan-bevattende chemotherapie in vergelijking met anthracycline-bevattende chemotherapie

De resultaten zijn beschikbaar van negen eerste generatie taxaan studies waarin het taxaan-bevattend schema is vergeleken met een anthracycline-bevattend schema. Zeventienduizend patiënten zijn in deze studies opgenomen. De PACS 01 studie includeerde N+ patiënten en vond een significante verbetering van de vijfjaars ziektevrije overleving en overleving (HR respectievelijk 0,82 en 0,73) na behandeling met 3 kuren FEC100 gevolgd door 3 kuren docetaxel in vergelijking met 6 kuren FEC100 [Roche, 2006]. De GEICAM 9906 trial toonde bij N+ patiënten een verbetering in de vijfjaars ziektevrije overleving (HR 0,74) ten gunste van de groep behandeld met 3 kuren FEC90 gevolgd door 8 wekelijkse toedieningen van paclitaxel in vergelijking met 6 kuren FEC90 [Martin, 2008]. In de ECTO studie werd bij N0 en N+ patiënten het effect van behandeling met 4 kuren doxorubicine in combinatie met paclitaxel gevolgd door 4 kuren CMF iv. vergeleken met het effect van 4 kuren doxorubicine monotherapie voorafgaand aan 4 kuren CMF iv. De hazard ratio voor ziektevrije overleving en voor overleving bedroeg na ruim 6 jaar respectievelijk 0,73 ( $p=0,027$ ) en 0,80 ten gunste van de arm zonder paclitaxel [Gianni, 2009]. De 4-armige BIG 02-98 en de Taxit 216 studies toonden beide een betere ziektevrije overleving bij patiënten met een N+ mammacarcinoom, met een hazard ratio van respectievelijk 0,79 en 0,82 voor de taxaan bevattende studiearm. In de WGS/AGO studie bleek de combinatie van 4 kuren epirubicine/cyclofosfamide gevolgd door 4 kuren docetaxel een significant betere ziektevrije overleving op te leveren in vergelijking met 6 kuren

FEC100 of 6 kuren CMF (iv dag 1 en 8 schema) [Nitz, 2008]. De HeCOG 10/97 vergeleek een onconventioneel dose-dens schema, namelijk 3 kuren epirubicine gevolgd door 3 kuren paclitaxel, gevolgd door 3 kuren CMF met een dose-dens schema van 4 kuren epirubicine en 4 kuren CMF. Hoewel een niet statistisch significant voordeel van het taxaanregime werd gevonden bleek de studie onvoldoende power te hebben om een verschil in overleving aan te tonen. In de GEICAM 98-05 studie bleek na een follow-up van ruim 6 jaar, bij hoogrisico N0 patiënten TAC effectiever dan FAC50. De hazard ratio voor de kans op recidief bedroeg 0,68 ( $p=0,01$ ). Er is (nog) geen significant verschil in overleving aangetoond (HR 0,76), echter het aantal overleden patiënten in de studie was nog erg laag (TAC: 26, FAC: 34) [Martin, 2010]. In twee studies, de NCIC MA 21 en de UK TACT werd geen voordeel van toevoeging van een taxaan aan een standaard anthracycline schema aangetoond. In beide studies was het anthracycline regime superieur aan klassiek CMF zoals dat eerder gevonden is in head-to-head vergelijkingen (CEF en E-CMF) [Fountzilas, 2005; Burnell, 2009; Ellis, 2007]. Uit de recente (nog niet gepubliceerde) meta-analyse van de EBCTCG 2010 blijkt dat de combinatie van een taxaan- plus anthracycline-bevattend schema versus een zelfde of een hoger gedoseerd anthracycline-bevattend schema resulteert in een reductie van de mammacarcinoom mortaliteit van ongeveer 12% (RR 0,88;  $p=0,00001$ ;  $n=44.000$ ). Uitgesplitst naar anthracyclinesterkte van de studies is de RR 0,87 ( $p=0,001$ ;  $n=11.000$ ) indien het taxaan-anthracycline schema is vergeleken met dezelfde dosering anthracycline in de controlearm, maar indien de dosis van de niet-taxaan bevattende arm werd verdubbeld verviel het voordeel van de behandeling met een taxaan (RR=0,95±0,06,  $p=0,4$ ;  $n=10.000$ ).

#### Tweede generatie taxaan studies

De tweede generatie taxaan studies vergelijken direct verschillende taxaan-bevattende regimes teneinde de optimale dosis en het optimale schema en type van de taxanen in de adjuvante setting te bepalen. De CALGB 9741 testte de dose-dense hypothese (zie dosisintensificatie). Er was een duidelijk voordeel voor het experimentele schema in de vierjaars ziektevrije overleving (HR 0,80). Na een follow-up van bijna 6 jaar is het risico op recidief nog steeds significant lager ten gunste van de dose-dense arm, maar het verschil in overleving is niet significant (HR 0,85,  $p=0,12$ ). De nog niet gepubliceerde BCIRG 005 studie vergelijkt bij N+ patiënten het effect van 6 kuren TAC met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel. Na een follow-up van 60 maanden is er geen verschil in (ziektevrije-) overleving tussen de twee studiearmen [Eiermann, 2008].

Uit de resultaten van de ECOG 1199 studie blijkt dat het taxaan schema van belang zou kunnen zijn. In deze studie werden bijna 5.000 patiënten met N+ mammacarcinoom gerandomiseerd in 4 verschillende taxaanschema's volgens een 2-bij-2 factorial ontwerp. Na 4 kuren adjuvant AC werd gerandomiseerd voor 4 kuren driewekelijks paclitaxel of 12 kuren wekelijks paclitaxel, 4 kuren driewekelijks docetaxel of 12 kuren wekelijks docetaxel. Winst in ziektevrije overleving werd gevonden in de studiearmen waarin de patiënten behandeld werden met wekelijks paclitaxel of driewekelijks docetaxel, terwijl overlevingswinst alleen werd gevonden in de arm met het wekelijks paclitaxel schema [Sparano, 2008]. Zes kleine (neo-)adjuvante studies onderzochten de optimale sequentie van de anthracyclines en de taxanen [Cardoso, 2001; Miller, 2005; Piedbois, 2007; Puhalla, 2008; Wildiers, 2009; Earl, 2009]. In drie van de vier adjuvante studies bleek dat de relatieve dosisintensiteit hoger was bij de sequentie taxaan gevolgd door anthracycline. In de twee neoadjuvante studies werd met het taxaan gevolgd door anthracycline schema een hoger percentage pCR bereikt. Gegevens over effectiviteit in de adjuvante setting zijn nog niet bekend. Omdat van de meeste studies nog slechts voorlopige resultaten zijn gepubliceerd is, het optimale schema taxaan/anthracycline-bevattende chemotherapie nog niet bekend.

#### Taxaan-bevattende, niet anthracycline-bevattende chemotherapie versus anthracycline-bevattende chemotherapie

Een grote gerandomiseerde studie vergeleek de effectiviteit van taxaan-bevattende chemotherapie met die van anthracycline-bevattende chemotherapie [Jones, 2006]. In deze studie werden 1.016 patiënten (N+ en N0) gerandomiseerd tussen behandeling met 4 kuren AC of 4 kuren TC (docetaxel/cyclophosphamide). Na een mediane follow-up van 5,5 jaar was er een significant langere ziektevrije overleving voor TC (HR 0,67).

## Bisfosfonaten

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Bij postmenopauzale vrouwen met stadium II-III borstkanker en een 10-jaars overleving van 84% of



minder, nadat het effect van de adjuvante systemische therapie is meegerekend, dient toevoeging van een bisfosfonaat (oraal clodronaat of intraveneus zoledroninezuur) aan de adjuvante systemische therapie overwogen te worden.

Toevoeging van een bisfosfonaat is voor een periode van 3 jaar.

Bij toevoeging van een bisfosfonaat dienen risicofactoren voor kaaknecrose in kaart gebracht te worden en horen instructies voor tandartsbezoek te worden gegeven.

Tenzij er sprake is van hypercalciëmie dienen simultaan calcium en vitamine D te worden voorgeschreven (minimaal 500 mg respectievelijk 400IE).

### Literatuurbespreking:

Twee van de drie gepubliceerde studies betreffende adjuvant oraal clodronaat bij borstkanker lieten een overlevingsvoordeel zien [Diel 2008, Powles 2006]. Een studie toonde geen verschil [Saarto 2004]. Resultaten van een oraal ibandronaat uit de TEAM-II studie lieten na een mediane follow-up van 4,6 jaar geen significant verschil zien [Vlieg 2016]. Met betrekking tot intraveneus (iv) zoledroninezuur zijn er drie studies [Gnant 2009, Eidtmann 2013, Hadji 2015] die een ziektevrij overlevingsvoordeel voor de toevoeging van zoledroninezuur aan adjuvant endocriene therapie beschreven. Calcium en vitamine D werden in alle studies standaard toegevoegd aan de behandeling met zoledroninezuur. De Oostenrijkse borstkanker studiegroep randomiseerde 1.800 premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve stadium I-II borstkanker tussen 3 jaar tamoxifen met gosereline of 3 jaar anastrozol met gosereline, en tussen wel of niet zoledroninezuur 4 mg iv 1x6 maanden voor 3 jaar (2x2 factorial ontwerp). Slechts 5,4% van de patiënten had (neo-)adjuvante chemotherapie gekregen. 85% van de patiënten had een sterk hormoonreceptor positieve tumor. Er was geen verschil in recidiefvrije overleving tussen tamoxifen of anastrozol, maar er was wel een 35% vermindering in recidiefkans voor de groep die zoledroninezuur had gekregen (HR 0,65; 95%CI 0,46-0,92). Daarnaast viel op dat in de groep die zoledroninezuur had ontvangen naast botmetastasen ook significant minder viscerale metastasen waren opgetreden [Gnant 2009]. Vergelijkbare resultaten werden gerapporteerd voor stadium I-IIIa postmenopauzale hormoonreceptor-positieve borstkankerpatiënten die 5 jaar adjuvant letrozol kregen en gerandomiseerd werden tussen direct starten met zoledroninezuur of pas bij het optreden van een fractuur dan wel een verhoogd fractuurrisico. Zoledroninezuur werd gedoseerd 4 mg iv 1x6 maanden gedurende 5 jaar [Eidtmann 2013]. Na een mediane follow-up van 60 maanden bleek dat direct starten met zoledroninezuur een 34% risico reductie gaf op recidief borstkanker (HR 0,66) [Eidtmann 2013]. In de AZURE studie werden 3.360 patiënten met stadium II-III borstkanker gerandomiseerd tussen wel of geen zoledroninezuur (6x4mg iv q 3 a 4 weken, 8x4mg iv q 3 maanden, en 5x4 mg iv q 6 maanden) toegevoegd aan standaard adjuvant systemische therapie gedurende 5 jaar. Hiervan was slechts 31% van de patiënten meer dan 5 jaar postmenopauzaal, 78% had ER+ ziekte, 32% had een T1 tumor, en 95% had adjuvante chemotherapie ondergaan. Met een mediane follow-up van 84 maanden (7 jaar) was er geen verschil in ziektevrije overleving. Wel verminderde zoledronaat het optreden van skeletmetastasen, zowel als eerste event (HR 0,78; 95%CI 0,63-0,96; p=0,020) als gedurende de follow-up [Coleman 2014]. In vooraf gedefinieerde subgroep analyses bleek ER status geen rol te spelen, maar wel de menopauzale status. Bij de vrouwen die meer dan 5 jaar postmenopauzaal waren, gaf toevoeging van zoledroninezuur een significante verbetering van de ziektevrije overleving (HR 0,77; 95%CI 0,63-0,96), echter niet significant voor overleving (HR 0,81; 95%CI 0,63-1,04). Coleman (2010) concludeerde uit data van de AZURE studie dat adjuvant bisfosfonaten alleen werken in een oestrogeenarm milieu.

De EBCTCG meta-analyse (2015) laat eveneens alleen in postmenopauzale patiënten een voordeel van bisfosfonaten zien ten aanzien van recidief (RR 0,86; 95%CI 0,78-0,94; 2p=0,002), recidief op afstand (0,82; 0,74-0,92; 2p=0,0003), skelet recidief (0,72; 0,60-0,86; 2p=0,0002), en borstkanker mortaliteit (0,82; 0,73-0,93; 2p=0,002). In ruim 11.000 postmenopauzale vrouwen was er een 10-jaars overlevingswinst van 3,3%; de borstkanker sterfte reduceerde van 18% in de controle arm naar 14,7% in de bisfosfonaat arm. De Europese consensus groep adviseert op basis van deze data om adjuvant bisfosfonaten (clodronaat 1.600 mg dagelijks oraal of zoledronaat 4 mg 2x per jaar iv gedurende een periode van 3 jaar) aan te bieden aan intermediair of hoog risico postmenopauzale (natuurlijk of geïnduceerde) patiënten [Hadji 2015]. Intermediair of hoog risico postmenopauzaal werd niet verder gedefinieerd.

Met betrekking tot denosumab, een ander botsterkte beïnvloedend middel, is er nog geen publicatie. Op het San Antonio Breast Cancer Symposium 2015 werd de impact van adjuvant denosumab op ziektevrije overleving gepresenteerd [Gnant 2015]. Adjuvant denosumab 60 mg 2 keer per jaar, gedurende een nog

nader te definiëren aantal jaren verbeterde de DFS met een borderline significantie (HR 0,8; p=0,051). Follow-up data en data van de (neo)adjuvante D-CARE trial waarin denosumab 120mg wordt bestudeerd volgen.

### Toxiciteit

Bij een derde van de patiënten behandeld met een bisfosfonaat treedt bij de eerste toediening van iv of maandelijks orale dosis bisfosfonaat een acute fase reactie op met onder andere koorts, spierpijn, en lymfopenie [Watts 2010]. Hypofosfatemie komt bij > 10% voor. Nierfunctiestoornissen komen bij 1-10% voor. Controle op nierfunctiestoornissen door middel van bloedonderzoek op kreatinine voor en na starten wordt geadviseerd. Bisfosfonaten (iv, oraal) kunnen alleen bij een klaring van minstens 30 ml/min gegeven worden. Nierfunctiestoornissen zijn gerelateerd aan de piekdosis en bij correcte iv toediening treden deze nauwelijks op [Watts 2010]. Spierpijn, anemie, hoofdpijn en hypocalciëmie komen bij 1-10% voor. Osteonecrose van de kaak is een relatief zeldzame (0,1-1,0%), maar ernstige complicatie, gedefinieerd als bloot liggend kaakbot dat niet binnen 8 weken heelt [Khosla 2007]. Bij orale bisfosfonaten lijkt osteonecrose van de kaak zelden voor te komen [Woo 2006]. Orale bisfosfonaattherapie voor osteoporose en clodronaat in een oncologische indicatie leidt zelden tot deze aandoening (1 op 10.000 tot <1 op 100.000 patiëntjaren). Bij patiënten met kanker is er een veel hoger risico (1-10 per 100 patiënten) [Khosla 2007]. Vooral behandeling met zoledroninezuur iv, pamidroninezuur iv gevolgd door zoledroninezuur iv, hogere cumulatieve doses van bisfosfonaten, slechte mondhygiëne en ingrepen in het kaakbot zijn risicofactoren [Hoff 2008]. Het is van belang patiënten voor aanvang van de behandeling op deze mogelijke bijwerking te wijzen en eventuele ingrepen aan de kaak eerst te laten plaatsvinden. Bij onvermijdelijke ingrepen tijdens bisfosfonaattherapie wordt geadviseerd profylactisch antibiotica te geven voor de ingreep [Woo 2006].

### Conclusies: (GRADE)

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat intraveneus zoledroninezuur toegevoegd aan standaard adjuvante systemische therapie de kans op recidief borstkanker verlaagt bij postmenopauzale patiënten. Gnant 2009, Eidtmann 2013, Coleman 2010, Coleman 2014, EBCTCG Lancet 2015

Er is bewijs van lage kwaliteit dat een oraal bisfosfonaat toegevoegd aan standaard adjuvante systemische therapie de kans op recidief borstkanker verlaagt bij postmenopauzale patiënten. Saarto 2004, Powles 2006, Diel 2008, Hadji 2015

Er zijn nog geen gepubliceerde aanwijzingen dat denosumab toegevoegd aan standaard adjuvant systemische therapie de kans op recidief borstkanker verlaagt.

### Overwegingen:

Preklinisch en deels ook klinisch onderzoek suggereren dat botsterkte beïnvloedende (calcium regulerende) middelen zoals bisfosfonaten en denosumab de tumorcelproliferatie inhiberen, angiogenese remmen en de T-cel antitumor activiteit stimuleren. Daarnaast remmen ze adhesie van tumorcellen aan bot en extracellulaire matrix [Cleazardin 2005]. De EBCTCG meta-analyse laat niet voor alle patiënten meerwaarde van adjuvant bisfosfonaten zien. Echter bij de (natuurlijk of geïnduceerde) postmenopauzale patiënten subgroep is er een beperkte meerwaarde. Mogelijk kan deze subgroep nog verder gedefinieerd worden. Het inzetten van een bisfosfonaat als adjuvante therapie kan overwogen worden voor deze postmenopauzale subgroep.

De Europese consensusgroep adviseert dit met name te overwegen voor zogenoemde intermediaire en hoog risico patiënten. Dit kan gedefinieerd worden als patiënten die een indicatie hebben voor (neo)adjuvante chemotherapie en/of stadium II -III ziekte hebben.

Hierbij is het van belang om de geringe overlevingswinst (absoluut geschat op 3%) met de patiënt af te wegen tegen mogelijke toxiciteit zoals acute reacties, nierfunctiestoornis en osteonecrose van de kaak en de belasting van de behandeling. Er kan gekeken worden naar de toegevoegde verlaging van kans op recidief ziekte die nog behaald kan worden nadat de patiënt de adjuvante systeemtherapie zou hebben afgerond. Gesteld dat de indicatie voor adjuvante behandeling geldt indien de winst op 10-jaars overleving 3% of meer is, dan kan berekend worden welke patiënten hiervoor in aanmerking zouden kunnen komen. Bij een HR van 0.82 voor adjuvante bisfosfonaten ten opzichte van geen adjuvante bisfosfonaten kan

gesteld worden dat patiënten met een 10-jaars overleving van 84% of minder nadat (neo)adjuvante systemische therapie is meegerekend in aanmerking zouden kunnen komen voor adjuvante behandeling met een bisfosfonaat (de 10-jaars sterfte wordt dan  $0,82 \times 16\% = 13,1$ ; resulterend in een winst in 10-jaars overleving van  $16,0 - 13,1 = 2,9\%$ ). Zowel oraal clodronaat als iv zoledronaat zijn opties en werden in de studies 3 jaar gegeven. Clodronaat betreft dagelijkse inname van meerdere tabletten met vooral risico op maagdarmbeswaren, terwijl zoledroninezuur 2x per jaar in een dosis van 4mg intraveneus wordt gegeven en meer acute infuus reacties en osteonecrose geeft. Er zijn geen gepubliceerde gegevens dat alendroninezuur, pamidroninezuur en/of risedroninezuur effect hebben voor een oncologische indicatie. Er zijn nog geen gepubliceerde gegevens over de waarde van denosumab als oncologische behandeling.

Tevens dient rekening te worden gehouden met de indicatie voor het gebruik van bisfosfonaten in het kader van preventie van osteoporose bij het gebruik van aromataseremmers. Dit geldt voor elke 2 van de volgende risicofactoren: leeftijd >65 jaar, anamnese van roken, BMI <24, familiegeschiedenis van heupfracturen, voorgeschiedenis van fracturen bij een leeftijd >50 jaar, oraal glucocorticoïd gebruik >6 maanden of een T-score <-2 [Coleman 2014].

Bij start en tijdens gebruik van de behandeling dient de nierfunctie gecontroleerd te worden, waarbij over de frequentie geen eenduidig advies te geven is. Bij start van bisfosfonaten dient bij afwezigheid van hypercalciëmie, calcium en vitamine D te worden toegevoegd (minimaal 500 mg respectievelijk 400IE). Bij start van de behandeling is het tevens van belang geïnformeerd te zijn over de gebitsstatus en instructies voor tandartsbezoek te geven. Kaakbotnecrose kan deels worden voorkomen door tijdens de behandeling geen kaakbotingrepen door de tandarts of kaakchirurg te laten verrichten, behalve wanneer dit strikt noodzakelijk is.

## anti-HER2 medicatie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

**Adjuvante chemotherapie bij HER2-positieve tumoren kan bestaan uit:**

- 4 x AC gevolgd door 12 x q1wk paclitaxel + trastuzumab      **of**
- 4 x AC gevolgd door 4 x q3wk docetaxel + trastuzumab

Een alternatief schema met minder risico op cardiale toxiciteit is het TCH schema: 6 x q3wk docetaxel + carboplatin + trastuzumab.

Na beëindigen van de adjuvante chemotherapie wordt de behandeling met trastuzumab q3wk subcutaan (of intraveneus) voortgezet tot een totale behandelingsduur van 1 jaar.

Bij pT1N0 tumoren kunnen de 4 AC kuren achterwege worden gelaten. De aanbevolen behandeling is dan 12 x q1wk paclitaxel + trastuzumab (gedurende 1 jaar)

*NB: Patiënten met kleine (tot 0,5 cm) HER2-positieve tumoren kunnen ook in aanmerking komen voor de hierboven genoemde behandelingen. Andere tumorkenmerken, toxiciteit en nog onzekere effectiviteit dienen tegen elkaar afgewogen te worden.*

Voorafgaand, tijdens en na de behandeling met trastuzumab dient regelmatig de hartfunctie (LVEF) gecontroleerd te worden.

Indien voor start van de behandeling met trastuzumab de LVEF  $\geq 50-55\%$  bedraagt, en wanneer tijdens de therapie de LVEF  $\geq 50\%$  is en niet meer dan absoluut 10% gedaald is vanaf de beginwaarde, is continueren behandeling met trastuzumab verantwoord.

### Literatuurbespreking:

#### Inleiding

Sinds de ASCO 2005 en op basis van drie gerandomiseerde studies, (NSABP-B31, NCCTG N9831 en HERA), wordt in Nederland standaard gedurende 1 jaar trastuzumab toegevoegd aan adjuvante chemotherapie bij HER2-positieve borstkanker. Sindsdien hebben totaal zes gerandomiseerde studies de waarde van trastuzumab als onderdeel van de medicamenteuze adjuvante therapie onderzocht bij HER2 overexpressie [Romond 2005, Perez 2014 Piccart 2005, Goldhirsch 2013, Slamon 2011, Spielman 2009, Joensuu 2006, Joensuu 2009].

In de NSABP-B31 werden pN+ patiënten behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren driewekelijks paclitaxel versus dezelfde chemotherapie met 1 jaar trastuzumab te beginnen tegelijk met paclitaxel. In de driearmige NCCTG N9831 studie werden pN+ (na amendering ook pN0) patiënten behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 12 wekelijkse kuren paclitaxel als monotherapie of in combinatie met wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar of gevolgd door wekelijks trastuzumab gedurende 1 jaar. In de driearmige HERA studie werden pN0 en pN+ patiënten na behandeling met adequate adjuvante chemotherapie gerandomiseerd voor behandeling met 0, 1 of 2 jaar trastuzumab in een driewekelijks schema [Piccart 2005, Smith 2007, Goldhirsch 2013]. In de driearmige BCIRG006 werden pN+ en hoogrisico pN0 patiënten in arm 1 en 2 gedurende 1 jaar behandeld met 4 kuren AC gevolgd door 4 kuren docetaxel (AC-T) als monotherapie of in combinatie met trastuzumab (AC-TH). De derde arm bestond uit 6 kuren driewekelijks docetaxel plus carboplatin (TC) in combinatie met trastuzumab gedurende 1 jaar [Slamon 2011]. In de PACS 04 studie werden pN+ patiënten gerandomiseerd tussen behandeling met 6 kuren FEC100 of 6 kuren epirubicine/docetaxel gevolgd door een tweede randomisatie tussen observatie of behandeling met trastuzumab gedurende 1 jaar. In de FinHER studie werden patiënten gerandomiseerd voor 3 kuren docetaxel of 3 kuren vinorelbine (3 wekelijks) gevolgd door 3 kuren FEC, waarbij de patiënten met HER2 overexpressie tevens werden gerandomiseerd voor wel of geen behandeling met trastuzumab gedurende 9 weken tijdens vinorelbine of docetaxel [Joensuu 2006, Joensuu 2009].

Met betrekking tot de resultaten van deze 6 studies waren 4 studies positief voor de toevoeging van trastuzumab. De NSABP-B31 en NCCTG N9831 studie zijn gezamenlijk geëvalueerd, omdat ze op elkaar leken m.b.t. de armen waarin de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven [Romond, 2005, Perez 2014]. Na een mediane follow-up van 8,4 jaar is de 10-jaars ziektevrije overleving 75,2% met trastuzumab versus 62,2% zonder trastuzumab en de 10-jaars overleving 84% met trastuzumab versus 75,2% zonder trastuzumab. De 10-jaars ziektevrije overleving is significant beter met 1 jaar adjuvant trastuzumab (HR 0,60;  $p < 0,001$ ), evenals de 10-jaars overleving (HR 0,63;  $p < 0,001$ ). Alle subgroepen profiteerden van de toevoeging van adjuvant trastuzumab [Perez 2014]. De resultaten van de HERA studie betreffen de vergelijking van géén versus 1 jaar versus 2 jaar behandeling met trastuzumab. Na een mediane follow-up van 11 jaar, is er een significant voordeel van 1 jaar trastuzumab ten opzichte van de controle arm met een HR voor ziektevrije overleving van 0,76 (95%CI 0,68-0,86) versus 0,74 (95%CI 0,64-0,86) voor de overleving. De vergelijking van 2 versus 1 jaar liet geen significant verschil zien. Belangrijk is te melden dat 52% van de patiënten uit de controlearm alsnog 1 jaar adjuvante behandeling met trastuzumab kreeg [Goldhirsch 2013, Cameron 2017]. In de BCIRG 006 toonden beide trastuzumab-bevattende behandelingsarmen (TCH en AC-TH) na een mediane follow-up van 3 jaar een significante verbetering in de ziektevrije overleving in vergelijking met het AC-T schema (HR 0,67 en 0,61;  $p = 0,0003$  en  $p < 0,0001$ ). De driejaars ziektevrije overleving was voor AC-TH 87%, voor TCH 86% en voor AC-T 81%. Er was ook een significante verbetering in overleving door zowel TCH als AC-TH in vergelijking met AC-T (HR 0,66 en 0,59;  $p = 0,017$  en  $p = 0,004$ ) [Slamon 2011]. Alleen in de PACS 04 studie werd geen significante verbetering van de ziektevrije overleving gezien door toevoeging van trastuzumab (HR 0,84;  $p = 0,41$ ) [Spielmann 2009]. Van deze studie is anno 2016 geen update, waarbij de studie na een follow-up van 47 maanden mogelijk te vroeg is geëvalueerd en de studie met 528 patiënten underpowered is. In de FinHER studie werd 9 weken trastuzumab gegeven, waarbij de driejaars ziektevrije overleving significant beter voor de groep patiënten in de trastuzumab arm was (89% versus 78%,  $p = 0,01$ ). Tevens was er een trend voor een betere overleving (96% versus 90%,  $p = 0,07$ ) [Joensuu 2009].

Het basis schema van adjuvante behandeling van HER2-positieve tumoren bevat een anthracycline, een taxaan en trastuzumab. Bij patiënten met een verhoogd risico op cardiale toxiciteit wordt op grond van de Slamon studie het TCH schema (docetaxel, carboplatin en trastuzumab) aanbevolen.

#### Volgorde van behandeling

Er zijn aanwijzingen dat gelijktijdige toediening van trastuzumab met een taxaan effectiever is dan sequentiële toediening. Dit blijkt uit het vergelijken van de risicoreducties die beter zijn in de studies waarin trastuzumab tegelijkertijd met een taxaan werd toegediend (NSABP B-31/NCCTG N9831 en BCIRG006).

#### Duur van de behandeling

Er zijn een aantal studies die naar de duur van de behandeling met trastuzumab hebben gekeken. In de HERA studie werd geen voordeel van 2 jaar versus 1 jaar trastuzumab gevonden [Goldhirsch 2013]. Alleen

in de FinHER studie werd een voordeel van 9 weken trastuzumab behandeling gevonden. Er is een retrospectieve studie die ook 0 versus 9 weken trastuzumab beschrijft, maar hier is geen voordeel van 9 weken behandeling [Ozen 2016]. In de (non-inferiority) studie van Mavroudis (2015) werd 6 met 12 maanden trastuzumab vergeleken. Deze studie gaf een dose dense schema van 6 kuren docetaxel a 2 weken gevolgd door 4 kuren FEC (met G-CSF) a 2 weken. Mavroudis vond geen bewijs voor korter dan 1 jaar behandelen. Tenslotte heeft de PHARE studie ook 6 maanden met 12 maanden trastuzumab vergeleken en geen bewijs voor korter behandelen gevonden [Pivot 2013]. Hiermee blijft de standaard duur van behandeling met adjuvant trastuzumab op 12 maanden staan.

#### Subcutaan of intraveneus

Twee studies hebben naar de effectiviteit en veiligheid van trastuzumab subcutaan versus intraveneus gekeken. Farmacokinetiek bleek vergelijkbaar en na een mediane follow up van 40 maanden lijkt in adjuvante setting de effectiviteit van subcutaan trastuzumab even goed als intraveneus [Jackisch 2016]. In de HannaH study werden bij subcutaan trastuzumab vaker graad 3-4 infecties gezien, te weten 21,5% t.o.v. 14,1% [Jackisch 2015, Pivot 2014]. Beide vormen van behandeling kunnen gebruikt worden in afstemming met de patiënt.

#### pT1-2(<3 cm)N0 HER2-positieve tumoren

In de fase 2 studie van Tolaney (2015) bij 406 patiënten met een pT1-2(<3 cm)N0 HER2-positieve tumor bleek dat de effectiviteit van de behandeling adequaat is met 12 wekelijkse paclitaxel-trastuzumab kuren gevolgd door 9 maanden trastuzumab. Na een mediane follow up van 4 jaar was de 3-jaars overleving 98,7% (95%CI 97,6-99,8).

#### pT1a-bN0 HER2-positieve tumoren

Uit meerdere retrospectieve studies [Joerger 2011, Rouanet 2014, Vaz-Luis 2014, Fehrenbacher 2014], de population-based prospectieve studie van Van Ramshorst (2016) en de meta-analyse van O'Sullivan (2015) blijkt dat de aanwezigheid van HER2 overexpressie ook in kleine tumoren (pT1a-bN0) gepaard gaat met een verhoogde kans op een recidief. De interpretatie van deze studies wordt echter bemoeilijkt door het feit dat de studies verschillen ten aanzien van gekozen eindpunt, de duur van follow-up, en wel of geen behandeling met adjuvante systemische therapie. De studie van Rouanet heeft de prognose van alle pT1a-bN0 tumoren bekeken, waarbij HER2-positiviteit de belangrijkste voorspellende factor was. De 10-jaars ziektevrije overleving was bij HER2-positieve tumoren 73% versus 89% bij de HER2-negatieve tumoren. De studie van Vaz-Luis liet voor pT1a geclusterd HER-positief of ER-negatief/HER-negatief toename van DRFS van 93% naar 98% zien en voor pT1b van 90% naar 96% met trastuzumab behandeling. Fehrenbacher liet bij een mediane follow-up van 5,8 jaar ook voor 171 onbehandelde pT1a-b een 5-jaars DRFI van 98,2% zien. De relatieve risicoreductie van behandeling met trastuzumab lijkt even groot ook voor kleine pN0 HER2-positieve tumoren. In de meta-analyse van O'Sullivan werd gekeken naar tumoren  $\leq 2$  cm. De mediane follow-up was 8 jaar. Bij HER2-positieve patiënten met maximaal 1 positieve lymfeklier was het 8-jaars ziektevrije recidief met adjuvant trastuzumab versus geen adjuvant trastuzumab 12,7% versus 19,4% ( $p=0,005$ ). Bij HER2-negatieve patiënten met maximaal 1 positieve lymfeklier was dit 20,4% versus 26,3% ( $p=0,05$ ).

In de registratiestudie van Van Ramshorst werd gekeken naar alle pT1N0M0 HER2-positieve tumoren (3.512 patiënten: 385 pT1a, 800 pT1b, en 2.327 pT1c). Hiervan werd 45% behandeld met in 92% hiervan met de combinatie chemotherapie en trastuzumab. De behandelde groep had een 8-jaars OS van 95% versus 84% indien geen behandeling (HR 0,29;  $p<0,001$ ). In de multivariate analyse was het voordeel van adjuvante therapie onafhankelijk van de tumorgrootte pT1a, pT1b en pT1c [Van Ramshorst 2016].

#### Andere doelgerichte middelen

De ALTTO is een 4-armige studie naar adjuvante chemotherapie met 1 jaar trastuzumab, 1 jaar lapatinib, 6 maanden trastuzumab gevolgd door 6 maanden lapatinib en 1 jaar combinatie van trastuzumab met lapatinib. De arm met alleen lapatinib werd vervroegd gesloten wegens slechtere uitkomsten dan de andere 3 armen. Er werd geen significant voordeel aangetoond voor de combinatie van trastuzumab met lapatinib versus de standaard van 1 jaar trastuzumab. Wel was er meer toxiciteit (vooral diarree en huidrash) [Piccart-Gebhart 2016]. In de studie met de toevoeging van oraal neratinib gedurende 1 jaar met start binnen 2 jaar na afronden trastuzumab werd een significant verschil op 2-jaars ziektevrije overleving gezien (93,9 versus 91,9%; HR 0,67 (95%CI 0,50-0,91;  $p=0,0091$ )) [Chan 2017].

De 2-armige dubbelblind gerandomiseerde APHINTY-studie onderzocht de effectiviteit en veiligheid van toevoeging van 1 jaar pertuzumab aan een adjuvante trastuzumab- en chemotherapie-houdende behandeling bij patiënten met operabele HER2-positieve borstkanker. In totaal zijn 4.805 patiënten

gerandomiseerd tussen pertuzumab (n=2.400) of placebo (n=2.405) [von Minckwitz 2017]. Van de ingesloten patiënten was 63% klierpositief en 36% van de patiënten had hormoonreceptor-negatieve ziekte.

Toevoeging van pertuzumab gaf bij een mediane follow-up een statistisch significante afname van het aantal patiënten bij wie de ziekte terugkeerde; terugkeer van ziekte vond plaats bij 171 patiënten (7,1%) in de pertuzumab groep en 210 patiënten (8,7%) in de placebogroep (HR 0,81; 95%CI 0,66-1,00; p=0,045). Kaplan-Meier schatting van de 3-jaars invasieve ziektevrije overleving was 94,1% in de pertuzumab groep en 93,2% in de placebogroep.

Het getoonde verschil lijkt vooral te worden gegenereerd door patiënten met een hoger risico op terugkeer van ziekte (pN+). In het pN+ cohort was de 3-jaars invasieve ziektevrije overleving 92,0% in de pertuzumab groep, in vergelijking met 90,2% in de placebogroep (HR 0,77; 95%CI 0,62- 0,96; p=0,02). De 4-jaars invasieve ziektevrije overlevingspercentages bedroegen 89,9% en 86,7%.

Hartfalen, hartsterfte en cardiale dysfunctie waren in beide behandelingsgroepen zeldzaam. Diarree van graad 3 of hoger deed zich bijna uitsluitend tijdens de behandeling met chemotherapie. Met deze uitkomst is er geen plaats om pertuzumab in adjuvante setting toe te voegen aan de standaard 1 jaar adjuvant trastuzumab.

#### Oudere patiënten

Maar weinig patiënten in de gerandomiseerde studies naar de waarde van adjuvant trastuzumab waren ouder dan 65 jaar [Shachar 2016]. In een cohort van 2.203 patiënten >65 jaar (mediane leeftijd 71 jaar) behandeld met adjuvant trastuzumab werd vaker cardiotoxiciteit gezien dan in patiënten >65 jaar alleen behandeld met chemotherapie (HR 1,95; 95%CI 1,75-2,17). Cardiotoxiciteit trad tevens vaker op bij een leeftijd >80 jaar of bij reeds bestaande cardiale comorbiditeit [Chavez-MacGregor 2013]. Ondanks het vaker optreden van cardiale toxiciteit, was behandeling met adjuvant chemotherapie met trastuzumab in een cohortstudie bij ruim 500 patiënten >70 jaar haalbaar [Dall 2015]. In de studie van Vaz-Luis (2014) werd bij 2.028 vrouwen >66 jaar gekeken naar het volbrengen van de trastuzumab behandeling. In 81,7% werd de complete behandeling volbracht. Bij degenen, die niet de volledige behandeling gegeven werd was er significant vaker sprake van opname voor hartziekte (8,1 versus 2,6%).

Er zijn geen argumenten om aan te nemen dat bij ouderen de risicoreductie door adjuvant trastuzumab anders is dan bij jongere patiënten.

#### Toxiciteit

Bij behandeling met trastuzumab kan cardiotoxiciteit optreden. Dit treedt met name op indien trastuzumab in nauwe relatie met anthracyclines wordt gegeven. Goed functionerende HER2 signalering is waarschijnlijk nodig voor het herstel van door anthracyclines geïnduceerde cardiale schade [Hudis 2007, de Korte 2007]. Binding van trastuzumab aan de HER2 receptoren aanwezig in het hart beperkt immers de respons op stress. Symptomatisch hartfalen werd in de HERA studie gezien bij 0,6% van de met trastuzumab behandelde patiënten. In de BCIRG studie werd hartfalen gezien bij 1,6% van de patiënten in de anthracycline-bevattende arm (AC-TH) en bij 0,4% in de therapiearm zonder anthracycline (TCH). In de beide Amerikaanse studies waarin de trastuzumab gelijktijdig met paclitaxel werd gegeven lag dit tussen de 3-4%. De definitie van cardiotoxiciteit, en het daaraan gekoppelde (tijdelijk) staken van de behandeling bij asymptomatische afname van de linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) was in de studies onderling niet identiek, waardoor vergelijking moeilijk is. In de NSABP-31 trad bij 34% van de patiënten een asymptomatische cardiale dysfunctie op (gedefinieerd als tenminste éénmalig een daling van de LVEF met  $\geq 10$  EF punten en een LVEF van <55%) in de trastuzumab behandelde groep, terwijl in de HERA studie een tenminste éénmalige daling van de LVEF van  $\geq 10$  EF punten tot een LVEF van <50% werd waargenomen bij 7% van de patiënten behandeld met trastuzumab [Suter 2007].

In welke mate de cardiotoxiciteit van trastuzumab passagère zal zijn is onbekend. Telli (2007) beschrijft dat zowel in de NSABP B-31 als in de BCIRG studie bij een aanzienlijk aantal van de patiënten met een cardiac event, na  $\geq 6$  maanden follow-up nog steeds een significante daling van de LVEF werd gevonden. De hartfunctie dient daarom ook na afronden trastuzumab gecontroleerd te worden en alertheid op late cardiotoxiciteit is belangrijk.

De studie van Schneider (2015) heeft 12 weken trastuzumab gecombineerd met paclitaxel en 4x AC vergeleken met dit schema en nog 9 maanden doorgaan met trastuzumab (totaal 1 jaar trastuzumab). De 5-jaars ziektevrije overleving was 76% met 12 weken trastuzumab versus 73% met 1 jaar trastuzumab en HR OS was 1,4. De focus van deze studie lag niet op overleving maar betrof onderzoek naar verschil in cardiaal risico. Bij 12 weken trastuzumab werd evenveel cardiotoxiciteit gezien als bij 1 jaar trastuzumab.

## Conclusies:

**Niveau 1** Bij patiënten met een HER2-positieve tumor geeft 1 jaar behandeling met adjuvant trastuzumab als onderdeel van systemische adjuvante chemotherapie een significante afname van het risico op recidief en overlijden.

A2 Perez 2014, Goldhirsch 2013, Slamon 2011

**Niveau 1** De aanwezigheid van HER2 overexpressie in pT1a-bN0-1 tumoren gaat gepaard met een duidelijke toename in de kans op recidief en verkorte ziektevrije en totale overleving.

A1 O'Sullivan 2015  
C Joerger 2011

## Endocriene therapie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

#### Premenopauzale vrouwen

Adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker bestaat uit tamoxifen gedurende 5 jaar.

Overweeg bij jonge vrouwen (<40 jaar) met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker en een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie ovariële suppressie toe te voegen aan de adjuvante behandeling met tamoxifen, indien de premenopauzale status persisteert.

Overweeg bij premenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker met lymfeklier-positieve ziekte adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende een behandelduur van 10 jaar.

Bij een indicatie voor adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten maar een contra-indicatie voor tamoxifen valt een aromataseremmer in combinatie met een LHRH agonist te overwegen.

De arts en patiënt maken in goede samenspraak een keuze voor endocriene adjuvante therapie met de mogelijkheid voor specialistische poliklinische controle gedurende deze therapie en nemen hierin de [belangrijkste verschillen](#) van tamoxifen met en zonder ovariële suppressie in mee.

#### Postmenopauzale vrouwen

Adjuvante endocriene therapie bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker bestaat uit een sequentiële behandeling met 2 tot 3 jaar tamoxifen gevolgd door 3 tot 2 jaar een aromataseremmer (of de omgekeerde volgorde) of een aromataseremmer gedurende 5 jaar.

Als een contra-indicatie voor één van beide middelen bestaat, is behandeling gedurende 5 jaar met het andere middel een alternatief.

Omdat een aromataseremmer alleen werkzaam is bij afwezige ovariële functie, dient bij toepassing van een aromataseremmer bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe regelmatig het ontbreken van ovariële activiteit gecontroleerd te worden middels bepaling van de waarden FSH, LH en oestradiol.

Aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met cN+.

Of een aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na eerdere sequentiële behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen en een aromataseremmer (of vice versa) een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen geeft bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker, is nog onbekend.

Bij verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen is de optimale duur hiervan onbekend.

Tamoxifen (5 jaar) als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving, dan 5 jaar behandeling met tamoxifen, bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met okselkliermetastasen bij de primaire diagnose.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

### Literatuurbespreking:

Literatuur wordt in de verschillende modules besproken.

### Conclusies:

<b>Niveau 1</b>	Bij vrouwen met oestrogeenpositieve, stadium I of II borstkanker heeft adjuvante behandeling met 5 jaar tamoxifen een gunstige invloed op de 5-, 10- en 15-jaarsoverleving. Ook de locoregionale controle verbetert als gevolg van de behandeling.  A1 EBCTCG 2005, EBCTCG 2011
<b>Niveau 1</b>	Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar aromataseremmer, of de omgekeerde volgorde (totale behandelduur 5 jaar) een betere ziektevrije overleving en totale overleving dan behandeling met 5 jaar tamoxifen alleen.  A1 Coombes 2006, Coombes 2007, Boccardo 2005, Jackesz 2005, Jackesz 2008, Choueri 2004, Kaufmann 2007, Dowsett 2010, EBCTCG 2015
<b>Niveau 1</b>	Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met 5 jaar aromataseremmer geen betere ziektevrije overleving en geen betere totale overleving dan sequentiële behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar aromataseremmer.  A1 Regan 2011, EBCTCG 2015, Derks 2017
<b>Niveau 1</b>	Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met een aromataseremmer gedurende 5 jaar een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen.  A1 Howell 2005, BIG 1-98 2005, Mouridsen 2009, ATAC 2008, Cuzick 2010, EBCTCG 2015

### Overwegingen:

Uit de genoemde studies over de effecten van adjuvante endocriene therapie blijkt een significante afname van de kans op contralaterale oestrogeenpositieve borstkanker (relatieve afname in kans 30-70%) [EBCTCG 2005, Bertelsen 2008].

Tamoxifen wordt vooral door CYP2D6 gemetaboliseerd. Hierbij wordt de actieve metaboliet



4-OH-tamoxifen gevormd, die 30-100x zo potent is als tamoxifen. CYP3A4/5 zet deze metaboliet verder om in endoxifen, dat ten minste zo potent is als 4-OH-tamoxifen. Endoxifen ontstaat verder ook door hydroxylering van de metaboliet N-desmethyl-tamoxifen door CYP2D6. Sterke CYP2D6 inhibitors dienen derhalve bij het gebruik van tamoxifen te worden vermeden. Wanneer een antidepressivum gewenst is, moet een middel worden gekozen dat zo weinig mogelijk CYP2D6 inhibitie geeft. In de studie naar tamoxifen van Binkhorst (2015) bleek de AUC van endoxifen en 4-hydroxytamoxifen aanzienlijk te stijgen na switchen van paroxetine of fluoxetine naar escitalopram. In andere studies is afname van de endoxifenspiegel waargenomen bij combinatie van tamoxifen met paroxetine, fluoxetine en sertraline [Stearns 2003, Jin 2005, Borges 2006]. Deze afname was het meest uitgesproken bij combinatie met paroxetine en fluoxetine en lijkt niet significant voor de overige SSRI's. Venlafaxine, fluvoxamine en (es)citalopram hebben vrijwel geen remmend effect op CYP2D6 en kunnen wel gebruikt worden.

Er zijn onvoldoende gegevens die erop wijzen dat varianten in het CYP2D6 genotype de werking van tamoxifen beïnvloeden. Het wordt derhalve niet geadviseerd het CYP2D6 genotype buiten studieverband te laten bepalen.

Over de keuze voor de endocriene adjuvante therapie informeert de arts de patiënt over de mogelijkheden, rekening houdend met het risicoprofiel, de soorten en de duur van endocriene therapie, de bijwerkingen, comorbiditeit, levensverwachting en de mogelijkheid tot osteoporosepreventie. De arts en de patiënt maken in samenspraak een keuze. Gezien het belang van therapietrouw, de kans op bijwerkingen en het beschikbaar komen van nieuwe studiegegevens verdient het aanbeveling om de patiënt specialistische poliklinische controle aan te bieden.

Pre- of postmenopauzaal?

Bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe kan tijdens gebruik van een adjuvante aromataseremmer ook na jaren nog herstel van de ovariële functie (met dus herstel van fertiliteit) optreden bij afwezigheid van hervatten van de menstruatie [Smith 2006, Henry 2013, Guerrero 2013, van Hellemond 2017]. Daar een aromataseremmer alleen werkzaam is bij afwezige ovariële functie, dient bij toepassing van een aromataseremmer bij perimenopauzale vrouwen of bij een chemotherapie-geïnduceerde amenorroe regelmatig het ontbreken van ovariële activiteit gecontroleerd te worden middels bepaling van de waarden FSH, LH en oestradiol.

## **Uitschakeling van de ovariële functie**

### **Aanbevelingen:**

#### **Deze module is in 2017 gereviseerd**

Overweeg bij jonge vrouwen (<40 jaar) met hormoonreceptor-positieve borstkanker en een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie ovariële suppressie toe te voegen aan de adjuvante behandeling met tamoxifen.

Bij een indicatie voor adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten maar een contra-indicatie voor tamoxifen valt een aromataseremmer in combinatie met een LHRH agonist te overwegen.

De werkgroep is van mening dat een beslissing samen met de patiënt genomen dient te worden nadat (mogelijke) voordelen en nadelen besproken zijn.

### **Literatuurbespreking:**

Eén systematische review vergeleek bij premenopauzale vrouwen met borstkanker adjuvante behandeling met tamoxifen of aromataseremmers inclusief ovariële suppressie met adjuvante behandeling met alleen tamoxifen [Yan 2015]. Deze studie poolde de resultaten van 4 gerandomiseerde studies. In totaal werden er 6.279 patiënten geïnccludeerd.

Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van de systematische review is goed, hoewel de kwaliteit van de geïnccludeerde studies niet bepaald is.

Effect op totale overleving

Yan (2015) rapporteerde geen significant verschil in 5-jaars totale overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en tamoxifen alleen (RR=0,91 (0,80-1,03)).

Effect op ziektevrije overleving

Yan (2015) rapporteerde geen significant verschil in 5-jaars ziektevrije overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en tamoxifen alleen (RR=0,92 (0,84-1,00)).

Effect op progressievrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrije overleving hebben onderzocht.

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht.

Effect op toxiciteit

Twee gerandomiseerde studies hebben de bijwerkingen genoteerd [Francis 2015, Tevaarwerk 2014]. Beide studies laten zien dat er meer bijwerkingen gerapporteerd zijn in de groep tamoxifen met ovariële suppressie dan in de groep met alleen tamoxifen.

**Conclusies:**

**(GRADE)**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er geen verschil is in de 5-jaars totale overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en alleen tamoxifen.

Yan 2015

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er geen verschil is in de 5-jaars ziektevrije overleving tussen tamoxifen met ovariële suppressie en alleen tamoxifen.

Yan 2015

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er meer bijwerkingen gerapporteerd zijn met tamoxifen met ovariële suppressie dan met alleen tamoxifen.

Francis 2015, Tevaarwerk 2014

**Overwegingen:**

Er is één systematische review verschenen waarin adjuvante behandeling met alleen tamoxifen vergeleken is met tamoxifen met ovariële suppressie bij premenopauzale vrouwen met borstkanker [Yan 2015]. Deze review omvat 4 gerandomiseerde studies: de ZIPP studie [Baum 2006], de ABC studie [Bliss 2007], de ECOG E-3193 studie [Tevaarwerk 2014] en de SOFT studie [Francis 2015]. Yan vond een niet-significante afname in kans op recidief (DFS RR 0,92; 95%CI 0,84-1,00) en in totale sterfte (OS RR 0,91; 95%CI 0,80-1,03) ten gunste van toevoegen van ovariële suppressie aan tamoxifen. In de ZIPP studie (43%), de ABC studie (100%) en de SOFT studie (53%) was adjuvante chemotherapie voorafgaande aan de endocriene therapie toegestaan. Yan rapporteerde voor de subgroep die ook adjuvant chemotherapie kreeg een significante afname in totale sterfte (OS 0,76; 95%CI 0,60-0,97; p=0,03). Dit werd niet gevonden voor de groep zonder adjuvante chemotherapie (OS 1,10 (0,80-1,51; p=0,55). Een jonge leeftijd (<35 of <40 jaar), zoals gevonden in de ZIPP studie, de ABC studie en de SOFT studie, zou een factor kunnen zijn die de resultaten van tamoxifen met ovariële suppressie zou kunnen beïnvloeden, maar in deze review konden de auteurs hier geen subgroep meta-analyse voor doen.

Een review van de ASCO Guideline Panel onderzocht de literatuur vanaf 2011 en includeerde verschillende gerandomiseerde studies met ovariële suppressie bij adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale vrouwen [Burstein 2016]. Deze review omvat de ECOG E-3193 studie [Tevaarwerk 2014], de SOFT studie [Francis 2015], de TEXT studie [Pagani 2014] en de ABCSG-12 studie [Gnant 2015]. De duur van ovariële suppressie bedroeg in alle studies 5 jaar, met uitzondering van de ABCSG-12 studie waarbij de behandelduur 3 jaar bedroeg. In de TEXT studie en de ABCSG-12 studie kregen alle patiënten adjuvante ovariële suppressie, in combinatie met tamoxifen of met een aromataseremmer. Noch

de ABCSG-12 noch de TEXT studie lieten een overlevingsvoordeel zien van een aromataseremmer met ovariële suppressie versus tamoxifen met ovariële suppressie. De bijwerkingen verschilden wel tussen beide behandelingen ten nadele van aromataseremmers. In de TEXT studie, de SOFT studie en de ABCSG-12 studie kreeg een deel van de patiënten ook adjuvante chemotherapie voorafgaand aan de endocriene therapie. Ook de ASCO review rapporteerde geen significante overlevingswinst voor de toevoeging van ovariële suppressie aan adjuvante endocriene therapie. De SOFT studie rapporteerde voor patiënten die ook adjuvante chemotherapie hadden ondergaan maar premenopauzaal waren gebleven een significante winst in 5-jaars ziektevrije overleving (82,5% voor tamoxifen en ovariële suppressie versus 78,0% voor alleen tamoxifen, HR 0,78; 95%CI 0,60-1,02) [Francis 2015]. Deze patiënten die adjuvante chemotherapie ondergingen waren vaker jong (<40 jaar), hadden klierpositieve borstkanker, een tumor >2 cm of een graad 3 tumor. De winst in ziektevrije overleving was het grootst bij vrouwen jonger dan 35 jaar: 78,9% voor tamoxifen en ovariële suppressie versus 67,7% voor alleen tamoxifen. Zowel de ASCO guidelines als de St. Gallen Consensus uit 2015 adviseren derhalve om ovariële suppressie toe te voegen aan adjuvante endocriene therapie bij premenopauzale patiënten met hoog-risico hormoonreceptor-positieve borstkanker [Burstein 2016, Coates 2015]. De ASCO guidelines hanteren hierbij als definitie van hoog-risico borstkanker: patiënten met borstkanker met een indicatie voor adjuvante chemotherapie, de St. Gallen Consensus spreekt over een leeftijd <35 jaar en/of 4 of meer kliermetastasen.

De toevoeging van ovariële suppressie aan tamoxifen gaat gepaard met toename van klachten gerelateerd aan oestrogeen-depletie, zoals opvliegers, seksuele klachten, slaapproblemen, depressie en osteopenie of osteoporose. In de SOFT studie stopte ongeveer 20% van de vrouwen voortijdig met ovariële suppressie of met tamoxifen, grotendeels door de bijwerkingen. Uiteraard dient in de afweging van toevoeging en continueren van ovariële suppressie de tolerantie voor ovariële suppressie en de voorkeur van de patiënt meegenomen te worden.

Bij premenopauzale vrouwen met adjuvant tamoxifen zonder ovariële suppressie dient ook bij amenorroe voor adequate (niet-endocriene) anticonceptie gezorgd te worden.

## Tamoxifen

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

In de meta-analyse van de EBCTCG gepubliceerd in 2005 bleek dat 1 tot 2 jaar behandeling met tamoxifen in vergelijking met geen behandeling bij vrouwen met een oestrogeenreceptor-positief stadium I of II borstkanker een voordeel opleverde (HR 0,79 (SE=0,02)) wat betreft het optreden van recidief ziekte (5,8% vs. 7,1% recidieven per jaar). Na 5 jaar behandeling met tamoxifen in vergelijking met geen behandeling waren deze resultaten nog meer uitgesproken: HR 0,69 (SE=0,03) dat wil zeggen in de tamoxifen groepen 3,2% recidieven vs. 4,5% in de controlegroep.

Voor de totale overleving zijn deze cijfers vergelijkbaar. Na 1-2 jaar behandeling is de sterfte in de tamoxifengroep lager dan in de controlegroepen (33,6% vs. 37,7%; HR 0,85 (SE=0,02)). Bij behandeling met 5 jaar tamoxifen zijn de resultaten gunstiger dan zonder tamoxifen. De HR ten faveure van tamoxifen is hierbij 0,76 (SE=0,03). Met de EBCTCG analyse uit 2011 zijn de resultaten na 15 jaar follow-up beschikbaar gekomen. In de tamoxifengroepen was het recidiefpercentage na 15 jaar 33,2%, terwijl dit in de controlegroepen 45,0% was voor vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve tumoren ( $p < 0,00001$ ). Ook voor sterfte werden deze verschillen gevonden: na 15 jaar is de sterfte in alle tamoxifengroepen samen 25,6% versus 34,8% in de controlegroepen ( $p < 0,00001$ ). In alle subgroepen (met verschillende doseringen tamoxifen, leeftijd, menopauzale status, klierstatus, aan- of afwezigheid van toxiciteit en verschillende combinaties chemotherapie) werd voordeel aangetoond van de behandeling met tamoxifen.

De absolute winst is afhankelijk van het absolute recidief risico, en is lager bij een gunstiger stadium en/of gunstigere tumorkenmerken. Bij de kliernegatieve (N0) patiënten is er een 5-jaars overlevingswinst van 3,7-7,0%; bij klierpositieve (N+) 12,0%.

Tamoxifenbehandeling gedurende 10 jaar: zie module [Aanbevolen duur van adjuvante therapie bij hormoonreceptor positieve borstkanker bij premenopauzale vrouwen](#).

Tamoxifen en ovariële suppressie: zie module [Wat is de waarde van ovariële suppressie toegevoegd aan adjuvante endocriene therapie bij hormoonreceptor positieve borstkanker bij premenopauzale vrouwen?](#)

## Aromataseremmers

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

an behandeling met aromataseremmers is bij de meta-analyse van de EBCTCG in 2006 meegenomen. In 2004 en 2007 verscheen een systematische review over de rol van de verschillende soorten aromataseremmers in de behandeling van borstkanker bij postmenopauzale vrouwen [Choueiri 2004, Eisen 2007]. Er zijn drie soorten adjuvante studies met aromataseremmers verricht:

1. *upfront studies* waarin een aromataseremmer wordt vergeleken met adjuvant tamoxifen (gedurende 5 jaar);
2. *sequentiestudies* waarin behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar een aromataseremmer, dan wel de omgekeerde volgorde wordt vergeleken met 5 jaar tamoxifen of 5 jaar een aromataseremmer;
3. *extensiestudies* waarin de waarde wordt onderzocht van voortzetting met een aromataseremmer na 5 jaar adjuvante endocriene therapie.

#### Upfront studies

Er zijn drie upfront studies. De Anastrozol, Tamoxifen, Alleen of in Combinatie (ATAC)-studie (n=5.216 hormoonreceptor positieve patiënten) begon in 1998 met drie behandelingsarmen. Na de eerste interim-analyse werd inclusie in de combinatiearm gestaakt omdat geen winst werd gezien ten opzichte van tamoxifen monotherapie, terwijl wel winst werd waargenomen voor anastrozol.

De BIG 1-98 studie van de Breast International Group (n=4.922 hormoonreceptor positieve patiënten) had vier behandelingsarmen: 5 jaar tamoxifen, 5 jaar letrozol, sequentieel tamoxifen 2 jaar à letrozol 3 jaar of letrozol 2 jaar à tamoxifen 3 jaar. Beide studies tonen een voordeel voor aromataseremmers wat betreft ziektevrije overleving (ATAC HR 0,86; 95%CI: 0,78-0,95; p=0,003; BIG 1-98 HR 0,88; 95%CI: 0,78-0,99; p=0,03) maar geen overlevingswinst na een mediane follow-up van respectievelijk 120 en 76 maanden [Howell 2005, ATAC 2008, Cuzick 2010, Thurliman 2005, Regan 2011].

De derde upfront studie (ABCSSG-12, 2009) werd uitgevoerd in Oostenrijk bij premenopauzale vrouwen die allen gedurende 3 jaar werden behandeld met een LHRH-agonist waarbij gerandomiseerd werd tussen 3 jaar tamoxifen (n=900) of 3 jaar anastrozol (n=903). Daarnaast werd een tweede randomisatie uitgevoerd wel of geen zoledronaat intraveneus elke 6 maanden. Na een mediane follow-up van 47,8 maanden was er geen verschil in ziektevrije overleving tussen de patiënten die met een LHRH-agonist plus tamoxifen of anastrozol werden behandeld (HR 1,10; 95%CI 0,70-1,53). Er was wel een significant verschil tussen de patiënten die met zoledronaat werden behandeld of niet [Gnant 2009, EBCTCG 2015]. Er zijn 2 meta-analyses verricht naar upfront aromataseremmers gedurende 5 jaar [Dowsett 2010, EBCTCG 2015]. Het percentage recidief ziekte was na 5 jaar 9,6% voor een aromataseremmer versus 12,6% voor tamoxifen en na 10 jaar respectievelijk 19,1% versus 22,7%, met zowel een afname in metastasen op afstand, lokaal recidief als contralaterale borstkanker. Borstkanker specifieke overleving was niet significant verschillend na 5 en 8 jaar, maar wel na 10 jaar (12,1% versus 14,2%; RR 0,85, p=0,009) [Dowsett 2010, EBCTCG 2015].

#### Sequentiestudies

Er zijn twee typen sequentiestudies. Ten eerste studies waarin patiënten na 2-3 jaar tamoxifengebruik werden gerandomiseerd tussen het voortzetten van tamoxifen of behandeling met een aromataseremmer gedurende in totaal 5 jaar. Deze studies vergelijken *sequentiele behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer* met *monotherapie met tamoxifen*. Hierbij is er een selectie, omdat alleen die patiënten geïnccludeerd zijn, die na 2-3 jaar tamoxifengebruik nog ziektevrij zijn. Tot dit type sequentiestudies behoren de Intergroup Exemestane Study (IES), de Italian Tamoxifen Anastrozole (ITA) studie, en de Arimidex/Nolvadex 95 (ARNO-95) studie.

Alle studies toonden een verbetering van de ziektevrije overleving voor de sequentiële therapie: HR 0,75 (95%CI 0,65-0,87) na mediane follow-up van 58 maanden in de IES [Coombes 2006, Coombes 2007], HR 0,35 (95%CI 0,18-0,68) na een mediane follow-up van 36 maanden in de ITA studie [Boccardo 2005] en HR 0,53 (95%CI 0,28-0,99) in de ARNO-95 studie [Kaufmann 2007]. In de IES werd een

overlevingsvoordeel gerapporteerd bij 4.724 patiënten na weglaten van 122 patiënten met negatieve oestrogeenreceptoren: HR 0,83 (95%CI: 0,69-1,00; p=0,05). Ook in de ARNO95 studie is een overlevingsvoordeel gevonden.

In de EBCTCG meta-analyse van deze studies gaf sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer minder recidief ziekte (RR 0,82; p=0,001) en minder sterfte (RR 0,82; p=0,0002) [EBCTCG 2015]. Een andere meta-analyse, waarin ook studies met randomisatie direct na chirurgie werden meegenomen (ABCSG8, BIG 1-98), rapporteerde geen significant verschil in DFS voor sequentiële behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer in de studies met randomisatie direct na chirurgie (RR 0,94; 95%CI 0,87-1,02) en geen significant verschil in OS in zowel de studies met randomisatie na 2-3 jaar tamoxifen of direct na chirurgie (RR 0,73; 95%CI 0,52-1,03 en RR 0,97; 95%CI 0,86-1,09) [Ryden 2016].

In het tweede type sequentiestudies worden patiënten aan het begin van de adjuvante endocriene therapie gerandomiseerd tussen monotherapie (met tamoxifen of een aromataseremmer) of sequentiële therapie (met tamoxifen en vervolgens een aromataseremmer of andersom). Hiertoe behoren de sequentie-armen van de BIG 1-98 studie, de ABCSG-8 studie en de Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter (TEAM2b) studie.

In de ABCSG-8 studie was er een bijna significant voordeel in ziektevrije overleving tussen de patiënten die met 2 jaar tamoxifen werden behandeld gevolgd door 3 jaar anastrozol (n=1.865) versus 5 jaar tamoxifen (n=1.849); (HR 0,85; 95%CI: 0,71-1,01; p=0,067) terwijl er wel een significant overlevingsvoordeel werd gevonden; (HR 0,78; 95%CI: 0,62-0,98; p=0,032) [Jakesz 2008].

De BIG 1-98 en de TEAM2b studie vergeleken sequentiële therapie *behandeling van tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer met monotherapie met een aromataseremmer*. In de BIG 1-98 studie toonden de beide sequentie-armen geen significant verschil met 5 jaar letrozol (HR respectievelijk 1,05 (95%CI 0,84-1,32) voor tamoxifen/letrozol versus letrozol en 0,96 (95%CI 0,76-1,21) voor letrozol/tamoxifen versus letrozol) [Regan 2011]. In de TEAM2b studie (n=9.766 patiënten) werd na een follow-up van 10 jaar geen verschil in ziektevrije overleving (67% versus 67%) en totale overleving (87,2% versus 88,7%) gevonden tussen patiënten die gedurende 5 jaar werden behandeld met exemestaan of met een sequentiële behandeling van 2,5-3 jaar tamoxifen gevolgd door 2,5-2 jaar exemestaan [Derks 2017].

In de EBCTCG meta-analyse wordt na het eerste jaar voor de sequentiële behandeling niet meer een betere DFS gevonden (RR 0,99), noch een verschil in borstkanker specifieke overleving (RR 0,89, p=0,11) en totale overleving (RR 0,96, p=0,46). Ook in de meta-analyse van Ryden (2016) wordt geen verschil in DFS geconstateerd (RR 1,04; 95%CI 0,97-1,11).

### **Extensiestudies** (zie ook uitgangsvraag [adjuvant endocrien postmenopauzaal](#))

De gepubliceerde extensiestudies zijn de Mammary-17 (MA.17), de ABCSG-6A en de NSABP B-33 studie. De MA.17 studie randomiseerde tussen letrozol of placebo na 5 jaar tamoxifen en werd vroegtijdig gestopt omdat het absolute verschil in ziektevrije overleving tussen beide armen significant (4,7%) was in het voordeel van letrozol behandeling [Goss 2012]. Patiënten uit de placebogroep konden hierna kiezen voor letrozol behandeling; daarvan maakten 1.579 (73%) van de 2.268 patiënten die ziektevrij waren gebruik [Goss 2008]. Patiënten die alsnog voor letrozol kozen waren in het algemeen wat jonger, hadden vaker okselkliermetastasen bij de primaire behandeling en hadden vaker adjuvante chemotherapie gekregen in vergelijking met de 804 patiënten die niet voor alsnog behandeling met letrozol kozen. Met een mediane follow-up van 5,3 jaar was er een voordeel voor de groep die alsnog met letrozol werden behandeld (mediane tijd na tamoxifen 2,8 jaar) ten opzichte van de groep die hier niet voor koos zowel in ziektevrije overleving (HR 0,37; 95%CI 0,23-0,61; p<0,0001) als distant ziektevrije overleving (HR 0,39; 95%CI 0,20-0,74; p=0,004). Ook de ABCSG-6A studie en de NSABP B-33 studie toonden voordeel van respectievelijk 3 jaar anastrozol na 5 jaar tamoxifen [Jakesz 2007] (HR voor ziektevrije overleving 0,62; 95%CI 0,40-0,96; p=0,031) en 2 jaar exemestaan na 5 jaar tamoxifen [Mamounas 2006].

De DATA studie en de LEAD studie onderzochten wat na 2-3 jaar tamoxifen de waarde is van een langere duur van een aromataseremmer (5-6 versus 3 jaar). De DATA studie liet geen meerwaarde zien in de hele populatie, en suggereert alleen voor de subgroep van patiënten met ER/PR+ en klierpositieve ziekte een voordeel voor 6 jaar anastrozol over 3 jaar anastrozol (5 jaars DFS 86% vs. 75,9%; HR 0,58) [Tjan-Heijnen 2017]. De IDEAL studie onderzocht de waarde van adjuvant letrozol gedurende 5 of 2,5 jaar in aansluiting op 5 jaar adjuvante endocriene therapie met tamoxifen en/of een aromataseremmer. Deze studie vond geen significante voordelen van een langere duur van adjuvant letrozol in extended setting [Blok 2017]. De follow up van zowel de DATA als de IDEAL studie is echter nog kort (mediaan 4 jaar). In de NSABP B-42, een grote studie met bijna 4.000 patiënten, werd met 5 jaar letrozol in extended setting na 5 jaar adjuvante endocriene therapie wel een significant voordeel gezien voor borstkankervrije overleving en afstandsmetastasen (HR 0,71 en 0,72) (SABCS 2016). De MA-17 studie onderzocht de waarde van

voortzetten van letrozol versus placebo gedurende jaar 10 t/m 15, na adjuvante therapie met tamoxifen en 5 jaar letrozol in de MA-17 studie. Er was een significante afname van recidief ziekte (DFS HR 0,66;  $p=0,01$ ) zonder verschil in overleving (OS HR 0,97;  $p=ns$ ) [Goss ASCO 2016].

## Bijwerkingen

### Literatuurbespreking: Deze module is in 2017 gereviseerd

Terwijl bij tamoxifen de meest ernstige bijwerkingen worden gevormd door trombo-embolische complicaties en een licht verhoogd risico op het ontstaan van endometriumcarcinoom (1,2% in 10 jaar), bestaan de bijwerkingen van aromataseremmers vooral uit klachten van het houdings- en bewegingsapparaat. Daarnaast kan door de lage oestrogeenspiegel osteopenie of osteoporose ontstaan. Hierdoor neemt de incidentie aan osteoporotische fracturen toe tijdens het gebruik van aromataseremmers. Preventie van osteoporose (lichaamsbeweging, calcium en vitamine D suppletie) is daarom zinvol. Andere bijwerkingen van adjuvante endocriene therapie hangen samen met oestrogeendepletie, wat kan resulteren in klachten op het gebied van seksualiteit, stemming en conditie (zie ook: hoofdstuk [psychosociale zorg](#)).

## Duur bij premenopauzale patienten

### Aanbevelingen: Deze module is in 2017 gereviseerd

Bij premenopauzale vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker met lymfklier-positieve ziekte kan adjuvante behandeling met tamoxifen gedurende een behandelduur van 10 jaar overwogen worden.

De werkgroep is van mening dat (mogelijke) voor- en nadelen van deze behandeling samen met de patiënt besproken moeten worden alvorens gezamenlijk tot een beslissing te komen.

### Literatuurbespreking:

Twee systematische reviews vergeleken 5 jaar adjuvante endocriene therapie met een verlengde adjuvante endocriene therapie bij pre- en postmenopauzale vrouwen [Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013]. Alleen in de systematische review van Al-Mubarak is de uitkomstmaat recidief (locoregionaal of op afstand) gestratificeerd voor menopauzale status. Twee gerandomiseerde klinische studies zijn gevonden met deze vergelijking bij premenopauzale vrouwen [Davies 2013, Tormey 1996].

Kwaliteit van bewijs.

In de systematische review van Al-Mubarak is geen protocol geïdentificeerd, geen geduplicateerde studie-selectie uitgevoerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, de details van de geïncludeerde studies zijn niet beschreven, de studies zijn niet beoordeeld en de publicatie bias is niet beschreven [Al-Mubarak 2014]. Dit alles kan leiden tot bias. De review van Petrelli heeft de uitkomstmaat niet gestratificeerd voor menopauzale status en deed geen meta-analyse van gegevens op patiënten niveau [Petrelli 2013].

De studie van Davies heeft geen details gerapporteerd over de allocation concealment en de blindering van de persoon die de uitkomstmaat scoorde [Davies 2013]. De studie van Tormey heeft geen details gerapporteerd over blindering van de patiënten, zorg-personeel en de persoon die de uitkomstmaat scoorde en missing data. Evenmin is er een protocol genoemd [Tormey 1996].

Effect op totale overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op de totale overleving hebben onderzocht.

Effect op ziektevrije overleving.

Er zijn geen studies gevonden die het effect op ziektevrije overleving hebben onderzocht.



Effect op progressievrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrije overleving hebben onderzocht.

Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht.

Effect op toxiciteit

De ATLAS studie van Davies rapporteerde bij patiënten behandeld met in totaal 10 jaar tamoxifen vaker longembolie (41 versus 21 patiënten), beroerte (130 versus 119) en endometriumcarcinoom (116 versus 63) [Davies 2013]. In de studie van Fisher (2001) werd endometriumcarcinoom gerapporteerd bij 6 patiënten met tamoxifen en bij 3 patiënten met placebo [Fisher 2001].

Effect op (any) recidief

Er is een niet significant verschil in recidief gevonden tussen premenopauzale patiënten behandeld met een adjuvante endocriene therapie van 5 jaar of een adjuvante endocriene therapie van langer dan 5 jaar (OR 0,80; 95%CI: 0,60-1,06) [Davies 2013, Tormey 1996].

### **Conclusies:**

#### **(GRADE)**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij premenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker er geen verschil is in het optreden van een recidief (locoregionaal of op afstand) tussen de groep met een tien of vijf jaar durende adjuvante endocriene therapie met tamoxifen.

*Davies 2013, Tormey 1996*

### **Overwegingen:**

Twee systematische reviews vergeleken de standaard duur van adjuvante endocriene behandeling (gedefinieerd als vijf jaar) met een langere behandelingsduur (gedefinieerd als langer dan vijf jaar) bij zowel pre- als postmenopauzale patiënten [Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013]. De review van Petrelli poolde de resultaten van 8 gerandomiseerde studies die een behandelduur van 5 jaar met tamoxifen en/of een aromataseremmer vergeleken met een langere behandelduur. Deze review vond een afname in recidief (locoregionaal of op afstand) (RR 0,72; 95%CI 0,56-0,92) en in borstkanker-gerelateerde sterfte (RR 0,78; 95%CI 0,68-0,90), maar deed geen meta-analyse op patiëtniveau en omvat voornamelijk postmenopauzale patiënten. De review van Al-Mubarak omvat 5 gerandomiseerde studies die 5 jaar tamoxifen vergeleken met een langere behandelduur. Beide reviews includeerden de aTTom studie (2013), een RCT die alleen nog als abstract is gepresenteerd. Het overgrote deel van de patiënten in beide reviews is postmenopauzaal. Beide studies geven geen aparte resultaten over 5 jaar versus langere behandelduur voor premenopauzale patiënten, en Al-Mubarak vond geen verschil in optreden van recidief tussen pre- en postmenopauzale patiënten. Het risico op recidief bleek met een langere behandelduur van tamoxifen bij premenopauzale patiënten niet significant lager (RR 0,80; 95%CI 0,57-1,12) dan bij postmenopauzale patiënten (RR 0,86; 95%CI 0,64-1,14), maar wel lager bij klierpositieve ziekte (pre -en postmenopauzaal) (RR 0,76; 95%CI 0,63-0,92) [Petrelli 2013].

Vier RCT's zijn gevonden met de vergelijking van 5 jaar of langer tamoxifen bij (onder andere) premenopauzale vrouwen [Davies 2013, Tormey 1996, EBCTCGC 2011, Fisher 2001]. Er zijn bij premenopauzale vrouwen geen RCT's naar een langere duur van andere vormen van adjuvante endocriene therapie.

Tormey randomiseerde 194 klierpositieve borstkankerpatiënten (waarvan 106 premenopauzaal) die in 2 ECOG studies (4181 en 5181) waren behandeld met operatie, adjuvante chemotherapie en 5 jaar tamoxifen naar al dan niet nogmaals 5 jaar tamoxifen [Tormey 1996]. De mediane follow-up was 5,6 jaar sinds randomisatie. Na 5 jaar was de ziektevrije overleving 85% met tamoxifen en 73% in de controle groep ( $p=0,10$ ), en de overleving 86% met tamoxifen en 89% in de controle groep ( $p=0,52$ ). Recidief (locoregionaal of op afstand) trad op bij 7/57 premenopauzale patiënten met tamoxifen en 9/49 geobserveerde premenopauzale patiënten (RR 0,67; 95%CI 0,27-1,66;  $p=0,38$ ). Bij postmenopauzale patiënten met tamoxifen werd bij 8/43 een recidief vastgesteld tegen 14/44 geobserveerde patiënten ( $p=0,16$ ). In deze studie overleden 6 patiënten met tamoxifen en 2 geobserveerde patiënten, allen zonder recidief borstkanker.

Fisher (2001) vond in een tweede randomisatie van 1.172 patiënten in de NSABP B-14 studie geen voordeel van een verlenging van de behandelduur van tamoxifen van 5 naar 10 jaar. Na een mediane

follow-up van 7 jaar was de DFS 78% in de tamoxifen groep versus 82% in de placebo groep ( $p=0,03$ ). Bij 305 patiënten jonger dan 50 jaar was de DFS 86% met tamoxifen en 90% met placebo ( $RR=1,50$ ; 95%CI 0,86-2,60).

De Schotse Adjuvant Tamoxifen Trial randomiseerde 342 patiënten (van wie de meesten postmenopauzaal) behandeld met 5 jaar adjuvant tamoxifen naar chronisch tamoxifen tot aan relapse of naar observatie [Stewart 2001]. Deze studie vond geen voordeel van voortzetten van tamoxifen: recidief (locoregionaal of op afstand) trad op bij 49/173 patiënten met chronisch tamoxifen en bij 38/169 van de geobserveerde patiënten.

De ATLAS studie randomiseerde 12.894 vrouwen met borstkanker die 5 jaar adjuvant tamoxifen hadden gebruikt naar al dan niet nogmaals 5 jaar adjuvant tamoxifen [Davies 2013]. Van de 6.846 vrouwen met hormoonreceptor-positieve borstkanker was 10% premenopauzaal en 19% jonger dan 45 jaar. Na inclusie gebruikte 84% van de patiënten na 2 jaar nog de voorgestelde tamoxifen. Van alle in leven zijnde patiënten was 15 jaar na de diagnose nog 77% in follow-up en de mediane duur van follow-up bedroeg 7,6 jaar. Er waren 617 recidieven bij de patiënten met tamoxifen versus 711 recidieven bij de controle patiënten ( $RR$  0,84; 95%CI 0,76-0,94). Bij premenopauzale patiënten werd bij 64 patiënten in de tamoxifen groep en bij 73 patiënten in de controlegroep een recidief (locoregionaal of op afstand) vastgesteld ( $RR$  0,82; 95%CI 0,61-1,10). Borstkanker-gerelateerde sterfte was na 5 jaar na inclusie (dus na totaal 10 jaar tamoxifen of na 5 jaar tamoxifen en 5 jaar follow-up) 5,8% bij behandelde patiënten versus 6,0% bij de controle patiënten ( $RR$  0,97; 95%CI 0,79-1,18) en na 10 jaar respectievelijk 12,2% versus 15,0% ( $RR$  0,71; 95%CI 0,58-0,88). In de ATLAS studie was het risico op endometriumcarcinoom 3,1% bij 10 jaar tamoxifen versus 1,6% bij 5 jaar tamoxifen ( $RR$  1,74; 95%CI 1,30-2,34). Voor longembolie was het  $RR$  met 10 jaar versus 5 jaar tamoxifen verhoogd met een  $RR$  1,87 (95%CI: 1,13-3,07).

De in 2013 gerapporteerde Britse RCT aTTom studie met 6.953 patiënten is in 2016 nog niet gepubliceerd en kon daarom niet worden beoordeeld.

Meer dan de helft van alle recidieven bij hormoonreceptor-positieve borstkanker treedt pas op na 5 jaar na de primaire diagnose. Uit de Oxford EBCTCG overview blijkt dat (2 tot) 5 jaar adjuvant tamoxifen het risico op recidief (locoregionaal of op afstand) en borstkanker-gerelateerde sterfte met 1/3 doet afnemen en dat dit effect aanhoudt tot zeker 10 jaar na stoppen van tamoxifen [EBCTCG 2011]. Dit effect is in deze overview iets onderschat omdat zeker 18% van de patiënten binnen 2 jaar voortijdig stopte met tamoxifen. De Oxford overview en de systematische review van Al-Mubarak vinden daarnaast geen verschil in voordeel van 5 jaar adjuvant tamoxifen tussen pre- en postmenopauzale patiënten. De meeste studies naar de waarde van 10 versus 5 jaar adjuvant tamoxifen tonen met een langere behandelduur minder recidief ziekte zonder overlevingswinst. Hierbij dient opgemerkt te worden dat een aantal studies hiervan underpowered zijn en dat een minderheid van de patiënten premenopauzaal was. Er zijn bij premenopauzale vrouwen geen studies naar een langere duur van andere vormen van adjuvante endocriene therapie zoals tamoxifen en/of een aromataseremmer met ovariële suppressie. In absolute zin is het voordeel van een adjuvante behandeling groter bij een hoger risico op recidief borstkanker. Factoren die in de ATAC studie correleerden met een risico op relapse na 5 jaar waren tumorgrootte, lymfklierstatus en bepaalde genexpressieprofielen [Sestak 2013]. Het lijkt derhalve logisch om bekende risicofactoren voor recidief zoals lymfklier-positieve ziekte mee te wegen in de beslissing tot verlenging van de duur van adjuvante endocriene therapie. Uiteraard dient in deze afweging de tolerantie voor tamoxifen en de voorkeur van de patiënt meegenomen te worden.

## Duur bij postmenopauzale patienten

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met cN+.

Of een aromataseremmer als verlengde adjuvante behandeling na eerdere sequentiële behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen en een aromataseremmer (of vice versa) een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen geeft bij postmenopauzale vrouwen met oestrogeenreceptor-positieve borstkanker, is nog onbekend.



Bij verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer bij postmenopauzale vrouwen is de optimale duur hiervan onbekend.

Tamoxifen (5 jaar) als verlengde adjuvante behandeling na 5 jaar tamoxifen geeft een betere ziektevrije overleving, dan 5 jaar behandeling met tamoxifen, bij postmenopauzale vrouwen met een hormoonreceptor-positieve borstkanker. Dit geldt vooral bij patiënten met okselkliermetastasen bij de primaire diagnose.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

### Literatuurbespreking:

De standaard duur van de adjuvante endocriene behandeling van borstkanker is gesteld op 5 jaar. In deze module wordt besproken of er winst aantoonbaar is van langer dan 5 jaar adjuvante endocriene behandeling in zijn algemeenheid of specifiek voor een van de - in de adjuvante situatie gebruikte - endocriene middelen.

### Beschrijving van de studies (volgens GRADE)

Twee systematische reviews vergeleken adjuvante endocriene behandeling met 5 jaar tamoxifen met een langere duur van endocriene therapie (gedefinieerd als langer dan 5 jaar) bij pre- en postmenopauzale vrouwen [Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013]. Alleen in de systematische review van Al-Mubarak is de uitkomstmaat recidief gestratificeerd voor menopauzale status. Al-Mubarak beschrijft vijf RCT's, waarin verlengd adjuvant tamoxifen werd bestudeerd (één met twee artikelen), welke allen zowel pre- als postmenopauzale vrouwen includeerden [Tormey 1996 (E4181/E5181), Steward 2001 (Scottish trial), Fischer 2001 (NSABP B-14), Davies 2013 (ATLAS), Gray 2013 (aTTom)] waarvan in drie studies de data van baseline menopauzale status beschikbaar waren [Tormey 1996, Steward 2001, Davies 2013]. De meta-analyse van Petrelli identificeerde 8 RCT's, dezelfde vijf studies met adjuvant verlengd tamoxifen als Al-Mubarak en drie studies met verlengd aromataseremmer gebruik na 5 jaar tamoxifen [Petrelli 2013, Jakesz 2007 (anastrozol 3 jaar), Jin/Goss 2012 (letrozol 5 jaar), Mamounas 2008 (exemestaan 5 jaar)].

### Kwaliteit van bewijs

Al-Mubarak heeft geen protocol gerapporteerd, geen geduplicateerde studie-selectie uitgevoerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, geen details van de geïnccludeerde studies beschreven, de studies niet beoordeeld en de publicatie bias niet beschreven. Dit alles kan leiden tot bias. In de systematische review van Petrelli is ook geen protocol gerapporteerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, geen kwaliteit van bewijs beschreven en geen gebruik gemaakt hiervan in de aanbevelingen.

Davies heeft geen details gerapporteerd over de "allocation concealment" en de blinding van de uitkomstmaat-onderzoeker is niet beschreven. Goss (2003) en Ingle (2008) hebben geen details gerapporteerd over de "allocation concealment", blinding van patiënten, personeel en uitkomstmaat-onderzoeker en er is géén protocol geïdentificeerd. In de studie van Jakesz (2007) is de "allocation concealment" en de blinding van de uitkomstmaat-onderzoeker niet beschreven. In de studie van Mamounas (2008) is de "allocation concealment", blinding van patiënten, personeel en uitkomstmaat-onderzoeker niet beschreven en is er géén protocol gerapporteerd. Torney (1996) heeft geen details gerapporteerd over blinding van de patiënten, zorg-personeel, over de persoon die de uitkomstmaat scoorde. Verder zijn er geen details over missing data en er is geen protocol genoemd.

### Effect op totale overleving

In totaal waren in deze 2 systematische reviews 8 studies beschikbaar voor OS analyse [Petrelli 2013]. Voor patiënten met ER-positieve borstkanker (6 studies) gaf verlengde endocriene therapie na 5 jaar tamoxifen een significante verbetering in OS (OR 0,89; 95%CI: 0,80-0,99; p=0,03). In vergelijking met 5 jaar adjuvant tamoxifen gaf verlengde endocriene therapie een reductie van mortaliteit van ER-positieve borstkanker van 10%. Data betreffende klierstatus (3 studies) en menopauzale status (4 studies) waren niet significant verschillend. De meta-analyse van Al-Mubarak betreffende verlengd adjuvant tamoxifen (5 studies) liet geen significant verschil in overleving zien. De 3 studies met een grotere populatie klierpositieve (N+) patiënten (>=40%), rapporteerden individueel een voordeel van verlengde adjuvante endocriene therapie [Tormey 1996, Davies 2013, Gray 2013].

De MA.17 studie (verlengd letrozol versus geen verlengde therapie) liet voor N+ ziekte een significante verbetering in OS zien: HR 0,61; p=0,04 [Goss 2003]. De ATLAS studie [Davies 2013] liet bij een mediane follow-up van 5 jaar wel een significante verbetering in borstkanker specifieke overleving na 10 jaar zien

RR 0,71 (95%CI: 0,58-0,88), maar niet tijdens de behandeling jaar 5-9 RR 0,97 (95%CI: 0,79-1,18). De borstkankerspecifieke overleving tussen 5-14 jaar was 12,2 versus 15,0% met een absoluut verschil van 2,8% in het voordeel van 10 jaar behandeling. De OS was significant verschillend met 639 doden bij 10 jaar tamoxifen en 722 bij 5 jaar tamoxifen gebruik (HR 0,87; 95%CI 0,78-0,97; p=0,01).

#### Effect op ziektevrije overleving.

In totaal waren in deze twee systematische reviews 8 studies beschikbaar voor recurrent free survival (RFS) analyse [Petrelli 2013]. Voor ER-positieve patiënten (6 studies) gaf verlengde endocriene therapie na 5 jaar tamoxifen een significante verbetering in RFS (OR 0,72; 95%CI: 0,56-0,92; p=0,010). In vergelijking met 5 jaar adjuvant tamoxifen gaf verlengde endocriene therapie een reductie van recidief van hormoonreceptor-positieve borstkanker van 30% [Petrelli 2013]. Betreffende de subgroep analyses was het RFS voordeel van verlengde endocriene therapie significant beter bij pN+ (OR 0,76; p<0,0001) en postmenopauzale vrouwen (OR 0,8; p<0,0001). Dit laatste komt overeen met de bevinding van de EBCTCG meta-analyse betreffende adjuvant tamoxifen welke liet zien dat de absolute winst van 5 jaar adjuvant tamoxifen het grootst was in pN+ en oudere (postmenopauzale) patiënten.

De meta-analyse van Al-Mubarak betreffende verlengd adjuvant tamoxifen (5 studies) liet geen significant verschil in RFS zien. Betreffende de subgroep analyse werd er een voordeel van verlengd tamoxifen gezien voor pN+ ziekte (OR 0,76; 95%CI: 0,63-0,92 in tegenstelling tot pN0 ziekte (OR 0,93; 95%CI: 0,76-1,14).

#### Effect op progressievrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrije overleving onderzocht hebben.

#### Effect op kwaliteit van leven

In de MA.17 studie, waarin verlengde endocriene therapie van 5 jaar versus 10 jaar werd vergeleken, was de kwaliteit van leven gelijk in beide armen [Goss 2016].

#### Effect op toxiciteit

Twee gerandomiseerde studies hebben toxiciteit genoteerd, echter dit is op verschillende manieren gerapporteerd wat het poolen van beide resultaten onmogelijk maakt [Tormey 1996, Davies 2013]. Jakesz (2007) heeft geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen betreffende serieuze bijwerkingen (RR 1,42; 95%CI: 0,47-4,27) (absoluut: 5 meer per 1.000; 95%CI: 7 minder – 42 meer) [Fischer 2001]. Mamounas (2008) heeft ook geen statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen betreffende graad IV bijwerkingen (RR 1% vs. 1%) en graad III bijwerkingen (RR 9% vs. 6%). In de ATLAS studie wordt bij 10 jaar tamoxifen meer toxiciteit gezien dan bij 5 jaar: voor longembolie HR 1,87 (95%CI: 1,13-3,07) en tussen 5-14 jaar kwam bij 3,1% versus 1,6% endometriumcarcinoom voor met een respectievelijke mortaliteit van endometriumcarcinoom 0,4 versus 0,2% [Davies 2013]. De bijwerking ischemische hartziekte was echter minder (HR 0,76; 95%CI 0,60-0,95).

Uit de MA.17 blijkt wel dat een aromataseremmer na 5 jaar meer hot flushes (58 vs. 54%), osteoporose (8,1 vs. 6,0%) en artralgie (25 vs. 21%) geeft dan placebo. Verlengd aromataseremmer gaf meer botgerelateerde toxiciteit, inclusief meer botpijn (18 vs. 14%, fracturen (14 vs. 9%) en osteoporose 8,1 vs. 6,0%) [Goss 2016].

#### Lopende en recent gesloten extensie studies

Tabel 1 beschrijft 6 lopende en recent gesloten studies. De DATA studie en de LEAD studie onderzochten wat na 2-3 jaar tamoxifen de waarde is van een langere duur van een aromataseremmer (5-6 versus 3 jaar). De SALSA studie onderzoekt deze vraagstelling na 5 jaar adjuvante endocriene therapie. De MA.17-R studie onderzoekt de waarde van voortzetten van letrozol versus placebo gedurende jaar 10 t/m 15, na adjuvante therapie met tamoxifen en 5 jaar letrozol in de MA.17 studie. Er was een significante reductie in recidieven (DFS HR 0,66; p=0,01) zonder dat dit tot verschil in overleving leidde (OS HR 0,97; p=ns.).

#### Tabel 1: Studies met verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer

**Conclusies:  
(GRADE)**

Er is bewijs van matige kwaliteit, dat bij patiënten met ER-receptor positieve borstkanker er een mogelijk verschil is in de totale overleving tussen de groep die 5 jaar een vorm van adjuvante endocriene therapie ondergaat met de groep die langer dan 5 jaar adjuvante endocriene therapie ondergaat, ter faveure van de verlengde endocriene therapie

*Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013, Goss 2016*

Er is bewijs van hoge kwaliteit, dat bij patiënten met ER-receptor positieve borstkanker de ziektevrije overleving in de follow-up lager is in de groep die 5 jaar een vorm van adjuvante endocriene therapie ondergaat vergeleken met de groep die langer dan 5 jaar adjuvante endocriene therapie ondergaat.

*Al-Mubarak 2014, Petrelli 2013, Goss 2016*

Er is bewijs van hoge kwaliteit, dat bij patiënten met ER-receptor positieve borstkanker er een gering verschil is in de toxiciteit tussen de groep die 5 jaar een vorm van adjuvante endocriene therapie ondergaat vergeleken met de groep die langer dan 5 jaar adjuvante endocriene therapie ondergaat. Verlengd toedienen van aromataseremmers geeft meer botgerelateerde toxiciteit (Goss), terwijl verlengd tamoxifen meer longembolie, CVA en endometriumcarcinoom geeft (Davies).

*Goss 2016, Davies 2013*

**Overwegingen:**

Verlengde adjuvante endocriene therapie geeft een verlengde ziektevrije overleving in de follow-up, met name voor de pN+ subgroep. Gezien de beperkte te behalen winst is het essentieel om de doorgemaakte toxiciteit gedurende de eerste 5 jaar in het besluit te betrekken. Vooral bij patiënten met weinig toxiciteit en hoog risico ziekte (pN+) kan - in nauwe samenspraak met de patiënt - overwogen worden om de behandeling te verlengen. Poliklinische specialistische controle is dan gewenst om bijwerkingen en therapietrouw te monitoren en de resultaten van nieuwe inzichten te kunnen implementeren.

De optimale duur van verlengde endocriene therapie met een aromataseremmer, na 5 jaar tamoxifen of na sequentiële therapie of na 5 jaar aromataseremmer, is niet bekend [Senkus 2015]. Deze betref in de meeste studies 2-3 jaar, maar was ook positief voor 5 jaar [Davies 2013, Gray 2013, Goss 2003] en 10 jaar [Goss 2016] verlengde behandeling. Lange termijn resultaten van gesloten en nog lopende studies (LEAD, DATA, SALSA en IDEAL) gaan hier meer inzicht in geven. De grootste vermindering in recidief wordt immers gezien na de periode van 5 jaar en dus na het staken van de standaard duur van adjuvante therapie [Al-Mubarak 2014].

Er zijn geen gegevens over het gebruik van verlengd adjuvant tamoxifen bij mannen met borstkanker.

# Neoadjuvante systemische therapie

## Aanbevelingen:

Deze module is in 2017 gereviseerd

Neoadjuvante systemische therapie kan overwogen worden wanneer vooraf zeker is dat er een indicatie is voor adjuvante systemische therapie.

## Literatuurbespreking:

Neoadjuvante systemische therapie dient overwogen te worden voor alle patiënten met borstkanker waarvan aan de hand van tumorkenmerken op voorhand al kan worden vastgesteld dat adjuvante systemische therapie geïndiceerd is.

Voordelen van neoadjuvante systemische therapie zijn het vaker kunnen aanbieden van borstsparende chirurgie, het kunnen verwijderen van kleinere volumina bij borstsparende behandeling (waardoor mogelijk beter cosmetisch resultaat), en mogelijk ook okselsparende therapie en het in vivo kunnen beoordelen van de gevoeligheid van de tumor voor de systemische therapie met zo nodig het vroegtijdig stoppen of aanpassen daarvan, en het inbouwen van extra tijd voor patiënt voor het maken van keuzes zoals met betrekking tot genetisch onderzoek, en keuzes over het type gewenste operatie. Zo lang neoadjuvante systemische therapie gevolgd werd door een vorm van chirurgie, leidt deze borstsparende behandeling niet tot meer lokale recidieven dan wanneer de systemische therapie adjuvant gegeven werd. Een complete pathologische remissie van zowel tumor als lymfeklieren is geassocieerd met een betere overleving [Cortazar 2014].

## Conclusies:

<b>Niveau 1</b>	Neoadjuvante chemotherapie leidt vaker tot borstsparende therapie dan primaire chirurgie, zonder verhoogde kans op een lokaal recidief. A1     Mieog 2007, Fisher 1997, van der Hage 2001
<b>Niveau 2</b>	Een pCR van tumor en lymfeklieren is geassocieerd met een betere overleving, dan wanneer geen complete remissie wordt bereikt. A2     Cortazar 2014

## Overwegingen:

Bij vrouwen die mogelijk BRCA1/2 genmutatiedraagster zijn kan door de chemotherapie neoadjuvant te geven tijd gewonnen worden voor klinisch genetisch onderzoek en het nadenken over de eventuele consequenties voor de te volgen chirurgie. Neoadjuvante systemische therapie in studieverband geeft in relatief korte tijd inzicht in de effectiviteit van nieuwe middelen.

## Initiële stadiëring

### Aanbevelingen:

Deze module is in 2017 gereviseerd

Voor start van de neoadjuvante systemische therapie dient klinische beoordeling door in principe een chirurg, radiotherapeut en medisch oncoloog plaats te vinden, in geval van cT3/4 ziekte, of indien post-operatieve radiotherapie waarschijnlijk geïndiceerd zal zijn.

Diagnostiek en lokalisatie voorafgaand aan neoadjuvante systemische therapie:

### Lokaal

- Tumorgaad, ER, PR en HER2 amplificatie door middel van histologisch biopt.
- Initiële tumorgrootte en uitbreiding door middel van beeldvorming (zie beeldvorming bij primaire chirurgie), waarbij al rekening gehouden wordt met welke modaliteit de responsevaluatie zal plaatsvinden.
- cTNM vastleggen, klinische fotografie van cT4 tumoren om uitbreiding in de huid vast te leggen.
- Bij MST altijd een echogene of radio-opaque marker of I-125 zaadje plaatsen in tumor. Bij mastectomie bij voorkeur ook plaatsen van een marker.
- Indien de aanwezigheid van multifocaliteit of multicentriciteit een rol speelt bij de besluitvorming van borstsparende behandeling versus mastectomie, dienen de multipele laesies pathologisch bevestigd te worden. De hormoonreceptorstatus en de HER2-receptorstatus van de afzonderlijke laesies moet worden bepaald omdat dit de systemische therapie kan bepalen.

## Regionaal

- Okselklierstatus klinisch en echografisch vastleggen.
- Indien cN0: SWK-biopsie bij voorkeur na neoadjuvante systemische therapie
- Bij verdenking op lymfekliermetastasen dit cytologisch of histologisch bevestigen d.m.v. punctie van de meest verdachte lymfeklier.
- FDG-PET/IdCT kan ingezet worden om het aantal en de lokalisatie van eventuele kliermetastasen vast te leggen.
- Bij cT3 en/of cN+ het aantal en uitgebreidheid van positieve regionale lymfeklieren vastleggen (bij voorkeur met FDG-PET/IdCT). Indien primaire tumor geen FDG stapelt kan overgegaan worden op conventionele diagnostische methodes.
- Zowel een radio-opaque marker als I-125 (MARI) kunnen gebruikt worden voor de lokalisatie van een bewezen maligne okselklier. Er is onvoldoende bewijs om een voorkeur voor een techniek uit te spreken.

## Systemisch

- Screening op afstandsmetastasen bij cT3-4 of cN+ pathologische okselklieren, bij voorkeur met FDG-PET/IdCT. Indien het vinden van afstandsmetastasen of uitgebreidere kliermetastasen geen behandelingsconsequenties heeft zoals bij oudere patiënten met comorbiditeit en oestrogeen positieve tumor dan kan overwogen worden om af te zien van screening op afstandsmetastasen.

## Literatuurbespreking:

### Pathologie

Indien wordt geadviseerd tot neoadjuvante systemische therapie worden hogere eisen aan de pathologische beoordeling van de biopten gesteld dan in geval van een primaire operatie. Aanlevering van minimaal drie 14G biopten is daarom van belang. Na neoadjuvante systemische therapie kan informatie met betrekking tot de tumorkarakteristieken verloren gaan. Daarom is onderzocht of tumorkenmerken zoals grading, hormoonreceptorstatus en HER2-receptorstatus betrouwbaar vastgesteld kunnen worden op het biopt. Voor grading werd een correlatie gevonden met de uiteindelijke resectie van 60-80% [Waaier 2015], wat echter nauwelijks leidde tot veranderingen in de indicatie voor systemische therapie; voor de ER-receptorstatus werd een correlatie gevonden van 93-99% tussen biopt en resectie [Dekker 2013], en voor de HER2-receptorstatus wordt een correlatie van 97,8% beschreven indien bepaald met FISH [Wolff 2013]. De werkgroep is van mening dat vóór de start van de therapie naast histologische diagnose ook ten minste grad, hormoonreceptorstatus en HER2-receptorstatus bepaald moeten zijn. In geval van meerdere laesies moet van de afzonderlijke laesies niet alleen de histologie en grading worden bepaald maar ook de hormoonreceptorstatus en HER2-receptorstatus omdat dit zowel de chirurgische als de systemische therapie zal bepalen.

### Stadiëring

Klinisch en radiologisch dienen plaats, grootte en uitbreiding van de lokale tumor, en eventueel additionele haarden nauwkeurig te worden vastgelegd. Indien er op beeldvorming sprake is van multipele borstlaesies, dienen deze pathologisch bevestigd te worden als het al of niet aanwezig zijn van multicentriciteit/multifocaliteit een rol speelt in de besluitvorming over borstsparende therapie vs. mastectomie. Er dient voor start van neoadjuvante systemische therapie afgesproken te zijn met welke modaliteit responsevaluatie verricht wordt, zodat ook voor de start van de systemische therapie de uitgangssituatie

vastgelegd kan worden met dezelfde modaliteit. Indien relevant wordt dit aangevuld met klinische fotografie (zeker bij cT4). Ook klinische en radiologische vaststelling van de okselklierstatus, inclusief het niveau, grootte en het aantal verdachte lymfeklieren vóór de aanvang van neoadjuvante systemische therapie is essentieel. Geen van de diagnostische modaliteiten (MRI, echografie, FDG-PET/low dose(I)CT) kan als meest betrouwbaar worden aangezien voor het vastleggen van het aantal lokale axillaire pathologische klieren [Riegger 2012, Hwang 2013, An 2014]. Een inschatting van het aantal pathologische axillaire lymfeklieren zal moeten worden gedaan op grond van combinatie van beschikbare imaging modaliteiten. De combinatie van echografie met FDG-PET/IdCT heeft een significant hogere diagnostische accuraatheid dan de modaliteiten afzonderlijk; toevoeging van MRI aan deze combinatie lijkt geen meerwaarde te hebben [An 2014]. Voordeel van FDG-PET/IdCT daarbij is dat deze modaliteit bij uitstek geschikt is om extra-axillaire klieren te detecteren. Voor de eerste behandeling, of in elk geval <2 weken na de start van de behandeling, dient in elk geval bij cT3/4 status, de patiënt te zijn gezien door alle potentiële behandelaars en op een pre-behandeling MDO besproken te zijn. Dit omdat de klinische uitgangssituatie door neoadjuvante systemische therapie kan veranderen, maar ook omdat patiënten het soms prettig vinden aan het begin van de behandeling alvast een keer het hele overzicht van de komende behandelingen gehoord te hebben.

In geval van cN0 is de meest accurate wijze van regionale stadiëring het verrichten van een SWK-biopsie voorafgaande aan de chemotherapie (zie hoofdstuk regionale stadiëring en behandeling bij primaire chirurgie). Het nadeel van een SWK-biopsie voorafgaande aan de neoadjuvante systemische therapie is echter dat er dan geen rekening gehouden kan worden met de respons in de klieren bij het stellen van de indicatie voor eventuele aanvullende regionale therapie. Fontein (2013) concludeerde dat een SWK-biopsie na de chemotherapie bij cN0 voldoende accuraat is; daarom wordt de SWK-biopsie in deze situatie bij voorkeur na de chemotherapie verricht (zie verder: regionale herstadiëring).

Een klinisch of echografisch vermoeden op (okselklier)metastasen dient voorafgaande aan behandeling met pathologisch onderzoek bevestigd te worden (zie ook hoofdstuk regionale stadiëring bij primaire chirurgie). In geval van klinisch bewezen okselmetastasering dan wel een tumor groter dan 5 cm, is de kans op synchrone afstandsmetastasering dermate verhoogd dat in die situatie in elk geval een stadiëringsonderzoek geïndiceerd is [Samant 1999, Norum 2000, Groheux 2012, Koolen 2013]. FDG-PET/low dose CT heeft in dit kader een bewezen hogere sensitiviteit en specificiteit ten opzichte van het conventionele stadiëringsonderzoek met X-thorax, skeletscintigrafie en echo lever alsmede overall een hogere sensitiviteit t.o.v. diagnostische CT-thorax/abdomen [Mahner 2008]. Het verdere voordeel van FDG-PET/IdCT, bij voorkeur uitgevoerd met aanvullende detailopname met de patiënt in buikligging (hanging breast acquisitie) [Teixeira 2016], is dat ook locoregionale pathologische lymfeklieren met een hoge sensitiviteit en specificiteit in beeld kunnen worden gebracht [Fuster 2008, Koolen 2012-2013, Groheux 2013]. De combinatie van echografie met FDG-PET/IdCT heeft een significant hogere diagnostische accuraatheid dan de modaliteiten afzonderlijk; toevoeging van MRI aan deze combinatie lijkt geen meerwaarde te hebben [An 2014]. FDG-PET/IdCT is in staat te differentiëren tussen N1 en N2/3 ziekte [Bernsdorf 2012, Koolen 2012] met een significante impact op het therapeutisch beleid, maar PET/IdCT zal de SWK-biopsie niet kunnen vervangen. Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/IdCT beter is in het stratificeren van het prognostisch risico (m.b.t. (locoregionale) ziektevrije overleving) dan conventionele beeldvorming (echografie van de oksel en ipsilaterale periclavculaire regio, X-thorax, skeletscintigrafie, echo lever en/of diagnostische CT thorax/abdomen) bij stadium II/III borstkanker [Cochet 2014, Teixeira 2017]. In geval van verdenking op hematogene oligometastasen dient dit histologisch bevestigd te worden. Overigens zijn er aanwijzingen dat lobulaire carcinomen minder vaak adequaat FDG opnemen; hierdoor zal in geval van lobulaire carcinomen de detectie van metastasen middels FDG-PET/IdCT minder nauwkeurig zijn [Koolen 2012], en het effect van FDG-PET/IdCT op systemische stadiëring kleiner [Hogan 2015]. Het is niet bekend of bij de subgroep patiënten met een lobulair carcinoom conventionele stadiëring wel beter is dan stadiëring middels FDG-PET/IdCT. Dit is natuurlijk ook afhankelijk van de intensiteit van FDG stapeling in de primaire tumor. Een mogelijkheid is om te starten met FDG-PET/IdCT en indien primaire tumor vrijwel geen FDG stapelt en op de low dose CT geen ossale of long metastasen zichtbaar zijn dan alsnog een stadiëring uit te voeren middels conventionele diagnostiek.

### Lokalisatie

Gezien de kans op een (klinisch) complete remissie, dient voorafgaande aan de neoadjuvante systemische therapie de plaats van de tumor en eventuele pathologische okselklieren gemarkeerd te worden (zie lokalisatie bij primaire chirurgie) indien okselsparende chirurgie overwogen wordt.

### Tumor

Met een radiopaque marker gevolgd door een draadgeleide lokalisatie (DGL) kan de plaats van de primaire tumor gemarkeerd worden na afronden van de systemische therapie voorafgaand aan de operatie. Een andere optie is het direct plaatsen van een radioactieve marker met een lange halfwaardetijd. In de praktijk wordt hiervoor gebruik gemaakt van I-125 zaadjes [Pouw 2015, Gobardhan 2013, Lovrics 2011]. Met I-125 zaadjes is het mogelijk de tumor direct voorafgaand aan de start van de systemische therapie te markeren waardoor latere lokalisatie middels DGL niet meer nodig is [Gobardhan 2013, van Riet 2010]. Dit biedt meer flexibiliteit rondom de logistiek van de chirurgische ingreep. Indien het I-125 zaadje gebruikt wordt in de setting van primaire chirurgie, is ook aangetoond dat het leidt tot een lager resectiegewicht en volume [van der Noordaa 2015, Diego 2014]. Een ander voordeel is minder ongemak voor de patiënt [van der Noordaa 2015, Diego 2014, Taylor 2015, Hughes 2008]. Een voorwaarde voor het gebruik van I-125 zaadjes is naleving van de Nederlandse wetgeving rondom het gebruik van radioactieve bronnen. Een andere optie voor het lokaliseren van de residuale laesie is directe visualisatie preoperatief middels echografie. Met echografie kan de (rest)afwijking voorafgaand aan de incisie exact worden gelokaliseerd en afgetekend op de huid. Wanneer een echogene marker wordt geplaatst, kan gedurende de resectie direct de locatie van de rest afwijking bepaald worden. Dit kan ook wanneer sprake is van een klinisch complete respons, dan wordt gevaren op de geplaatste marker alleen. Tijdens de weefseldissectie worden ook de plaats en diepte van de tumor met echografie bekeken. Op deze manier wordt gecontroleerd of de marge rondom het carcinoom adequaat is zonder dat te veel gezond weefsel wordt verwijderd. Na de excisie kan nogmaals met echografie worden gecontroleerd of de (rest)laesie verwijderd is. In tegenstelling tot de draadgeleide chirurgie hoeft bij deze techniek geen preoperatieve invasieve lokalisatie meer plaats te vinden na de chemotherapie zoals bij niet palpabele borstkanker [Moore 2001, Pan 2013, Krekel 2014, Eggeman 2014, Rahusen 2002, Fortunato 2008, Ahmed 2013]. Echogeleid opereren heeft meerdere voordelen ten opzichte van radioactieve markers: directe visualisatie, geen noodzaak tot het gebruik van radioactieve bronnen en de daarmee vastgelegde protocollen en wetgeving of noodzaak tot een nucleaire afdeling in het ziekenhuis.

#### Oksel

De pathologische okselklier(en) kunnen voorafgaand aan de neoadjuvante systemische therapie gemarkeerd worden met een niet-resorbeerbare clip. Na afronden van de systemische therapie kan de initieel pathologische klier met de marker vervolgens gelokaliseerd worden met behulp van een I-125 zaadje of draadgeleide lokalisatie (DGL) om de klier preoperatief terug te kunnen vinden. Ook hier kan gekozen worden voor direct plaatsen van het I-125 zaadje voorafgaand aan de systemische therapie. Beide technieken zijn beschreven als single center studies in onder andere de MARI-procedure, de ROLLIS-procedure en targeted axillary dissection [Straver 2010, Plecha 2015, Jackson 2014, Boughey 2015, Caudle 2016] (zie verder: regionale herstadiëring).

#### Conclusies:

Algemene conclusies over de waarde van stadiërende onderzoeken staan in de modules [diagnostiek](#) en [stadiëring](#).

<b>Niveau 2</b>	Geen van de diagnostische modaliteiten (MRI, echografie, FDG-PET/low dose(Id)CT) kan als meest betrouwbaar worden aangezien voor het vastleggen van het aantal lokale axillaire pathologische klieren.  B Riegger 2012, Hwang 2013, An 2014
<b>Niveau 2</b>	FDG-PET/IdCT heeft een bewezen hogere accuraatheid ten opzichte van het conventionele stadiëringsonderzoek middels X-thorax, skeletscintigrafie en echo lever en diagnostische CT thorax/abdomen  B Fuster 2008, Mahner 2008, Koolen 2012
<b>Niveau 2</b>	FDG-PET/IdCT, bij voorkeur uitgevoerd met detailopname in buikligging ('hanging breast acquisitie'), heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit voor het vaststellen van locoregionale pathologische lymfeklieren en is in staat te differentiëren tussen N1 en N2/3 ziekte  B Fuster 2008, Bernsdorf 2012, Koolen 2012, Koolen 2013, Groheux 2013, Teixeira 2016



<b>Niveau 2</b>	Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/IdCT accurater is in het stratificeren van het prognostisch risico bij stadium II en III patiënten dan conventionele beeldvorming (echografie van de oksel en ipsilaterale periclavculaire regio, X-thorax, skeletscintigrafie, echo lever en/of diagnostische CT thorax/abdomen).  B Cochet 2014, Teixeira 2017
<b>Niveau 2</b>	De correlatie tussen gradering op het biopt en resectie is 60-80% B Waaijer 2015  De correlatie tussen ER bepaling op het biopt en resectie is 93-99% B Dekker 2013  De correlatie tussen HER2 bepaling op het biopt en resectie is 97,8% A2 Wolf 2013

**Overwegingen:**

Bij het bestaan van synchrone (oligo-)metastasen op afstand worden de multidisciplinaire behandelingskeuzes, afhankelijk van de aard en prognostische betekenis van de locoregionale situatie en de afstandsmetastasen, op individuele basis gemaakt (zie hoofdstuk gemetastaseerde ziekte). Deze modules concentreren zich op borstkanker zonder manifeste metastasen op afstand.

## Systemische therapie

**Aanbevelingen:**

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Het schema van neoadjuvante chemotherapie hangt af van patiënt- en tumorvariabelen en is meestal conform een adjuvant schema.

**Triple-negatieve tumoren**

Bij patiënten met triple-negatieve tumoren (met een HRD-like profiel) verhoogt neoadjuvante chemotherapie met een carboplatin-bevattend schema de kans op een pCR. De toevoeging van carboplatin resulteert in meer toxiciteit.

**Hormoonreceptor-positieve tumoren**

- Bij patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren is neoadjuvante endocriene therapie een alternatief voor chemotherapie en kan overwogen worden bij oude en fragiele patiënten, of patiënten met een zeer oestrogeengevoelige ziekte (ER > 50%).
- Indien gekozen wordt voor neoadjuvante endocriene therapie zijn aromataseremmers te verkiezen boven tamoxifen bij postmenopauzale patiënten.

**HER2-positieve tumoren**

- Bij de neoadjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker dient trastuzumab toegevoegd te worden aan de neoadjuvante chemotherapie. Het wordt adjuvant tot totaal 1 jaar voortgezet.
- Bij neoadjuvante behandeling van HER2-positieve borstkanker wordt op grond van de verhoogde kans op een pCR geadviseerd om pertuzumab toe te voegen aan chemotherapie en trastuzumab

**Literatuurbespreking:**

Zie onderliggende modules.

**Conclusies:**

<b>Niveau 2</b>	Carboplatin bevattende neoadjuvante chemotherapie verhoogt de kans op pCR bij triple negatieve borstkanker. B Ando 2014, Sikov 2015
<b>Niveau 2</b>	Er is in (neo)adjuvante setting geen verschil in effectiviteit van sequentieel 4x driewekelijks AC gevolgd door 12x wekelijks paclitaxel of 4x AC gevolgd door 4x driewekelijks docetaxel dan wel 6x met alle 3 middelen samen (TAC). Bij triple-negatieve borstkanker bestaat een voorkeur voor 4x AC gevolgd door wekelijks paclitaxel. B Vriens 2013, von MG 2005, Bear 2003, Sparano 2017
<b>Niveau 2</b>	Bij oudere of kwetsbare patiënten met een indicatie voor (neo)adjuvante chemotherapie of bij patiënten met een contra-indicatie voor anthracyclines kan docetaxel/cyclofosfamide (TC) worden overwogen. B Jones 2009, Freyer 2011
<b>Niveau 2</b>	Neoadjuvant gebruik van aromataseremmers is superieur aan neoadjuvant gebruik van tamoxifen bij postmenopauzale patiënten. B Charehbili 2014, Leal 2015
<b>Niveau2</b>	Bij HER2-positieve tumoren verhoogt het toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie de kans op een pathologisch complete respons (pCR). B Buzdar 2005, Buzdar2007, Gianni 2010
<b>Niveau 2</b>	Duale HER2-blokkade middels toevoegen van pertuzumab aan neoadjuvante chemotherapie en trastuzumab bij HER2-positieve tumoren verhoogt de kans op een pCR. B Gianni 2010, Gianni 2016
<b>Niveau2</b>	Bij residu ziekte na neoadjuvante chemotherapie (geen pCR) geeft adjuvant capecitabine een verbetering bij oestrogeen-receptor-negatieve borstkanker een verbetering van de overleving. B Masuda 2017

**Overwegingen:**

De indicatie en keuze van chemotherapie hangt af van tumorkarakteristieken, leeftijd en performance, conform adjuvante chemotherapie.

**HER2-negatieve borstkanker****Aanbevelingen:**

[Aanbevelingen](#) staan gebundeld.

**Literatuurbespreking:**

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Bij de keuze van chemotherapie bij borstkanker in de neoadjuvante setting wordt gestreefd naar een zo hoog mogelijke complete responskans, waarbij toxiciteit afgewogen moet worden. Het schema van neoadjuvante chemotherapie hangt af van patiënt- en tumorvariabelen en is conform een adjuvant schema.

Een geaccepteerde behandeling voor borstkanker in adjuvante of neoadjuvante setting is een combinatie van driewekelijks adriamycine (A) en cyclofosfamide (C), gevolgd door wekelijks paclitaxel (P) [Sparano 2015]. De combinatie adriamycine (A), cyclofosfamide (C) en een taxaan (T) is effectiever dan het klassieke FAC (5-fluorouracil, adriamycine, cyclofosfamide) met een betere 5-jaars ziektevrije overleving en overleving [Martin 2005]. Deze combinatie kan bij hormoongevoelige HER2-negatieve tumoren gegeven worden. Gebruikte regimes zijn het sequentiële schema met 4x AC (cyclus 3 weken) gevolgd door 12x paclitaxel (cyclus 1 week) of 4x AC gevolgd door 4x 3 wekelijks docetaxel of het TAC schema, waarbij alle 3 middelen samen gegeven worden (TAC). De voordelen van sequentiële toediening zijn dat er minder potentieel cardiotoxische medicatie (A) wordt gegeven, standaard G-CSF niet nodig is en het te combineren is met hoofdhuidkoeling. Het voordeel van TAC is dat patiënten sneller klaar zijn en er geen wisseling van behandeling na 4 kuren is. Beide regimes zijn even effectief [Vriens 2013, von MG 2005, Bear 2003, Eiermann 2005]. Na een mediane follow-up van 6 jaar van de gerandomiseerde INTENS studie was de 5-jaars DFS in de sequentiële arm met 4x AC + 4x docetaxel significant beter dan de arm met 6x TAC (81% vs. 71%) [Vriens 2017].

Toevoeging van carboplatin bij *triple-negatief* (TN) borstkanker aan de preoperatieve chemotherapie leidt tot een hogere responskans [Ando 2014, Sikov 2015, Hahnen 2017]. Er zijn 2 schema's die carboplatin bevatten, waarbij een hoge pathologische complete respons van ongeveer 60% wordt gezien en een significant verbeterde pCR ten opzichte van de niet carboplatin bevattende arm. Deze werden gebruikt voor alle triple negatieve borstkanker en er is geen specifiek voordeel bij BRCA1/2 genmutatiedragers aangetoond [Ando 2014, Sikov 2015]. Het Ando schema bestaat uit 4 cycli carboplatin (dag 1 AUC 5) i.c.m. paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 en 15 cyclus 21 dagen) gevolgd door 4 cycli FEC (500/100/500 mg/m<sup>2</sup> cyclus 21 dagen). Dit schema geeft een pCR van 61% en duurt 24 weken. Als toxiciteit werd bij 66% graad 3-4 neutropenie gezien en 73% van de patiënten kon het volledige schema afmaken [Ando 2014]. Het Sikov schema uit de CALGB 40603 studie bestaat uit 4 cycli carboplatin (dag 1 AUC 6) i.c.m. paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> dag 1, 8 en 15 cyclus 21 dagen, gevolgd door 4 cycli dose dens AC (60/600mg/m<sup>2</sup> cyclus 2 weken ondersteund door G-CSF). Dit schema geeft een pCR van 59% en duurt 20 weken. Hierbij werd als toxiciteit bij 56% graad 3-4 neutropenie en 12% febrile neutropenie gezien en 80% van de patiënten kon het schema afmaken. [Sikov 2015]. Gegevens over ziektevrije overleving uit de CALGB studie zijn gepresenteerd maar nog niet gepubliceerd (SABCS 2016).

De GeparSixto studie onderzocht de toevoeging van wekelijks carboplatin (AUC 1,5) aan een ongebruikelijk neoadjuvant schema van 18 wekelijkse kuren met paclitaxel en liposomaal doxorubicine [von Minckwitz 2014]. De toevoeging van carboplatin resulteerde in een hoger percentage pCR (57% i.p.v. 43%). Een subgroep analyse van de GeparSixto studie laat zien dat patiënten zonder BRCA1/2 mutatie significant winst in DFS hadden van het toevoegen van carboplatin, in tegenstelling tot de (overigens zeer kleine) groep BRCA gemuteerde groep die reeds een goede response rate had [Hahnen 2017]. De plaats van platina-bevattende chemotherapie in (neo)adjuvante setting bij triple negatieve borstkanker is nog onderwerp van studies. De waarde lijkt vooral bij tumoren met een HRD-like profiel (homologe recombinatie deficiëntie), maar de schema's gaan gepaard met meer bijwerkingen.

Voor de *oudere/kwetsbare patiënt* of bij een contra-indicatie voor anthracyclines kan, net als in adjuvante setting, neoadjuvant een schema met 4 kuren TC (docetaxel/cyclofosfamide) worden overwogen [Jones 2009, Freyer 2011].\*\*

ACT chemotherapie schema's

**4x driewekelijks AC gevolgd door 4x driewekelijks docetaxel**

Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

**4x driewekelijks AC gevolgd door 12x wekelijks paclitaxel**

Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
-------------	-------------------------	----

Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

**6x driewekelijks TAC en primair driewekelijks G-CSF**

Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Adriamycine	50 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	500 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

Carboplatin bevattende schema's

**4x driewekelijks carboplatin i.c.m. paclitaxel gevolgd door 4x driewekelijks FEC (Ando)**

Carboplatin	AUC 5	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, 8, 15
5-Fluorouracil	500 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Epirubicine	100 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	500 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

**4x driewekelijks carboplatin i.c.m. paclitaxel gevolgd door 4x tweewekelijks AC en primair tweewekelijks G-CSF (Sikov).**

Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, 8, 15
Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

\*\*\*Oudere /kwetsbare patiënt (>60-70 jaar)

**4-6x driewekelijks TC**

Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup> iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1

**Endocriene therapie**

Het gebruik van neoadjuvante endocriene therapie voor hormoongevoelige tumoren neemt de laatste jaren toe. Bij patiënten met hormoonreceptor-positieve tumoren is neoadjuvante endocriene therapie (met een aromataseremmer) een alternatief voor neoadjuvante chemotherapie bij oude en fragiele patiënten, maar ook bij vrouwen (indien premenopauzaal: in combinatie met ovariële suppressie) met een luminal A type of low risk borstkanker bij wie er geen indicatie is voor (neo)adjuvante chemotherapie. Neoadjuvante endocriene therapie is een veilige en haalbare mogelijkheid gebleken [Leal 2015]. Neoadjuvante studies die tamoxifen hebben vergeleken met een aromataseremmer liet een superieure respons van aromataseremmers zien [Charehbili 2014, Leal 2015].

Locoregionale therapie na neoadjuvante endocriene therapie moet in het algemeen worden ingezet na minimaal 6-9 maanden gebruik, waarbij er gestreefd wordt dit niet later te laten plaatsvinden dan bij maximale respons.

**HER2-positieve borstkanker****Aanbevelingen:**

[Aanbevelingen](#) staan gebundeld.

**Literatuurbespreking:**

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Toevoeging van trastuzumab aan neoadjuvante chemotherapie verdubbelt het percentage pathologisch complete respons [Buzdar 2005, Buzdar 2007, Gianni 2010]. De NOAH studie randomiseerde 225 patiënten met stadium III HER2-positieve borstkanker voor neoadjuvante chemotherapie met of zonder

trastuzumab [Gianni 2014]. Het klinisch responspercentage verbeterde van 71 naar 87% en het pathologisch complete respons percentage van 19 naar 38%. De 5-jaars ziektevrije overleving verbeterde van 43 naar 58% (HR 0,64; 95%CI 0,44-0,93; p=0,016). Er is echter geen studie die neoadjuvante chemotherapie met trastuzumab vergeleken heeft met adjuvante chemotherapie en trastuzumab. De keuze van de neoadjuvante chemotherapie met HER2-blokkade is inmiddels niet meer conform de adjuvante setting. Trastuzumab wordt na beëindigen van de neoadjuvante chemotherapie wel conform adjuvante setting voortgezet voor de duur van 1 jaar.

De NeoSphere studie is een prospectief gerandomiseerde fase 2 studie waarin de waarde van toevoeging van pertuzumab aan neoadjuvant trastuzumab en docetaxel-chemotherapie is onderzocht bij 214 patiënten met locally advanced of inflammatoire HER2-positieve borstkanker [Gianni 2012]. Duale HER2-blokkade middels toevoeging van pertuzumab resulteerde in een verbetering van het percentage pathologisch complete respons van 29,0% naar 45,8% (p=0,0141). De NeoSphere was niet opgezet als fase 3 studie om een significant verschil in lange termijn uitkomsten vast te stellen. Een update toonde 5 jaar na randomisatie van de laatste patiënt voor de behandeling met docetaxel en duale HER2-blokkade een 3-jaars ziektevrije overleving (DFS) van 92% versus 85% voor de behandeling met docetaxel en trastuzumab (HR 0,60; 95%CI 0,28-1,27). Vijfjaars DFS bleek 84% (95%CI 72-91%) in de arm met pertuzumab versus 81% (95%CI 72-88%) in de arm zonder pertuzumab [Gianni 2017]. Zowel de FDA als de EMA heeft op grond van de significante toename in pCR pertuzumab geregistreerd in combinatie met chemotherapie en trastuzumab voor de indicatie van neoadjuvante therapie bij HER2-positieve borstkanker.

Anthracyclines en taxanen maken momenteel deel uit van de standaard neoadjuvante chemotherapie; ook bij HER2-positieve tumoren. Anthracyclines kunnen bij de neoadjuvante therapie van HER2-positieve tumoren weggelaten worden. In de neoadjuvante setting onderzocht de Train-2 studie de additionele waarde van anthracyclines bij duale HER2-blokkade met trastuzumab en pertuzumab in een schema met 3x FEC gevolgd door 6x carboplatin-docetaxel versus een schema met 9x carboplatin-docetaxel. Uit de eerste gepresenteerde data blijken beide regimes effectief waarbij de cardiotoxiciteit in het voordeel is van het anthracycline vrije regime [van Ramshort 2017]. Er is discussie of er verschil gemaakt moet worden in keuze van het neoadjuvante schema gebaseerd op de ER status van de tumor. HER2/ER-positieve patiënten hebben postoperatief nog een andere modaliteit van behandeling, te weten adjuvante endocriene behandeling. De vraag is of dit toxischer PTC neoadjuvante schema nodig is en in deze patiëntengroep volstaan kan worden met een schema wat adjuvant gebruikt wordt. In de Train-2 studie werd overigens geen onderscheid gemaakt tussen HER2-positief/ER-positief en HER2-positief/ER-negatief.

Neoadjuvante chemotherapie bij een tumor met HER-2 overexpressie

*ER negatief:*

**PTC-ptz driewekelijks9 cycli, gevolgd door tot totaal 1 jaar driewekelijks trastuzumab ((PTC-ptz arm van de train-II studie)**

Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, d8
Trastuzumab	sc fixed dose 600mg of iv	d1 (q3wk tot 1 jaar)
Pertuzumab		
Oplaad	840 mg iv	d1
Vervolg	420 mg iv	d1

*ER positief:*

**PTC-ptz driewekelijks 9 cycli, gevolgd door driewekelijks trastuzumab (PTC-ptz arm van de train-II studie) 9 cycli**

Carboplatin	AUC 6	d1
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1, d8
Trastuzumab	Fixed dose 600mg sc of	
	Oplaad 8mg/kg iv	d1 (q3wk tot 1 jaar)
	Vervolg 6 mg/kg iv	
Pertuzumab		
Oplaad	840 mg iv	d1

Vervolg 420 mg iv d1

Of

**4x driewekelijks AC gevolgd door 12x wekelijks paclitaxel, en 12x wekelijks of 4x driewekelijks trastuzumab, gevolgd door tot totaal 1 jaar driewekelijks trastuzumab**

Adriamycine	60 mg/m <sup>2</sup> iv	d1 q3wk	
Cyclofosfamide	600 mg/m <sup>2</sup> iv	d1 q3wk	
Paclitaxel	80 mg/m <sup>2</sup> iv	d1 q1wk	
Trastuzumab	Optie A	Fixed dose 600mg sc	d1 (q3wk tot 1 jaar)
		Optie B	Oplaad 4 mg/kg iv
	Vervolg 2 mg/kg iv		d1 (10x q1wk)
	Vervolg 6 mg/kg iv		d1 (tot 1 jaar)
	Optie C	Oplaad 4 mg/kg iv	d1
		Vervolg 2 mg/kg iv	d1 (10x wekelijks)
		Laatste 6 mg/kg iv	d1
		Vervolg fixed dose sc	d1 (q3wk tot 1 jaar)

## Responseevaluatie en herstadiëring

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

Vooraf dient in het MDO afgesproken te zijn met welke aanvullende beeldvorming responseevaluatie zal plaatsvinden, omdat met deze modaliteit ook de uitgangssituatie vastgelegd dient te zijn.

Klinische responseevaluatie middels dient na 3-4 kuren plaats te vinden.

Bij twijfel over respons, moet aanvullende beeldvorming laagdrempelig gebruikt worden, en verdient MRI de voorkeur.

Bij **stabiele ziekte** is het beleid om de chemotherapie te continueren zoals aanvankelijk voorzien, omdat er alsnog een pathologische respons kan optreden.

Bij **evidente progressie**, RECIST toename >20% in grootste diameter, is het advies

- eerder overgaan op locoregionale therapie (bijvoorbeeld chirurgie)
- eerder overgaan op taxaan (bij een sequentiële anthracycline-taxanen behandeling)

Lokale herstadiëring is alleen geïndiceerd indien de chirurg dit nodig heeft voor bepaling van het type en de uitgebreidheid van de resectie.

Bij **cN0** dient de SWK-biopsie na de neoadjuvante systemische therapie verricht te worden.

Bij **cN1-2** kan gekozen worden voor een OKD. Echter omdat hier in 30-45% van de patiënten geen pathologische klieren meer in gevonden worden, heeft het volgens de werkgroep de voorkeur de oksel eerst te herstadiëren, zodat een OKD eventueel selectief achterwege gelaten kan worden, of vervangen kan worden door radiotherapie.

Voor regionale herstadiëring bij cN+ patiënten, wordt aanbevolen de gemarkeerde klier te verwijderen en/of een klassieke SWK-biopsie te verrichten, of bij voorkeur een combinatie van beide, mits

- twee lokalisatie modaliteiten worden gebruikt (Tc-99 én patent blauw)én

- er 2 of meer SWK's gevonden worden én
- ypN0(i+) als positief beschouwd wordt.

Om de FNR te verlagen kan worden overwogen om de vooraf gemarkeerde klier te verwijderen in combinatie met een SWK-biopsie.

### **Literatuurbespreking:**

Responseevaluatie is van belang om te besluiten of de gestarte neoadjuvante systemische therapie voortgezet moet worden; herstadiëring aan het einde van de neoadjuvante systemische therapie is van belang voor de keuze van de locoregionale behandeling.

### **Wanneer en hoe responseevaluatie?**

In de meeste studies wordt de respons na 3-4 kuren bepaald. Dit kan met lichamelijk onderzoek (indien evident een palpabele tumor in de borst zonder positieve klieren), maar meestal zal beeldvorming nodig zijn om de respons te beoordelen. Vooraf dient in het MDO afgesproken te zijn met welke aanvullende beeldvorming responseevaluatie zal plaatsvinden, omdat met deze modaliteit ook de uitgangssituatie vastgelegd dient te zijn.

De accuraatheid van diverse beeldvormende modaliteiten om vroege pathologische respons op systemische therapie te beoordelen (d.w.z. na enkele kuren) kan verschillen per tumorsoort. Er is echter geen duidelijke consensus over de juiste afkapwaarden bij de diverse technieken en in de onderzochte literatuur is er variatie in gehanteerde histologische definitie van respons. Zo vond Prevos (2012) in een systematische review van 15 studies maar liefst 31 verschillende parameters die gebruikt werden om vroege respons op therapie te beoordelen.

Over het algemeen wordt bij iedere radiologische techniek gebruik gemaakt van de RECIST criteria, een unidimensionele methode die de langste diameter van de afwijking beoordeelt en het effect op basis hiervan als complete respons (CR, geen afwijkingen meer zichtbaar), partiële respons (PR, afname van meer dan 30%), progressieve ziekte (PD, meer dan 20% toename van diameter) of stabiele ziekte als categorie tussen PR en PD definieert.

Bij twijfel over respons, moet aanvullende beeldvorming laagdrempelig gebruikt worden, en verdient MRI de voorkeur. MRI geeft naast informatie over morfologie ook aanvullend informatie over celdensiteit (bij diffusie gewogen sequenties) en perfusie (bij contrast-versterkte dynamische beeldacquisities). Mede hierdoor geeft het meer informatie over de heterogeniteit van de tumor en daarom dienen deze kenmerken beschreven te worden. Een duidelijke consensus over welke parameters (in combinatie) de meest optimale resultaten geven is er echter niet [Prevos 2012, Marinovich 2012].

FDG-PET/Id CT wordt niet routinematig ingezet om het effect van de neoadjuvante systemische therapie te onderzoeken, hoewel deze modaliteit in ER-positieve tumoren van toegevoegde waarde kan zijn, mits gecombineerd met MRI en bij patiënten met triple negatieve borstkanker indien controle met MRI niet mogelijk is [Pengel 2014, Schmitz 2017].

Echter indien er macroscopische klieren aanwezig zijn voor de chemotherapie, die niet chirurgisch verwijderd worden (zoals parasternale klieren en supraclaviculaire klieren), kan een boost dosis radiotherapie overwogen worden indien op de PET-CT na de chemotherapie nog steeds macroscopische FDG-avide klieren zichtbaar zijn. Eveneens kan FDG-PET/IdCT worden ingezet in geselecteerde gevallen indien met echo of MRI geen duidelijke uitspraak kan worden gedaan met belangrijke gevolgen voor verdere behandeling. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat FDG-PET/IdCT, uitgevoerd tijdens NST, beter in staat zou zijn een pCR in axillaire klieren te voorspellen dan elke andere techniek (echografie, MRI, FDG-PET/IdCT) na NST [Koolen 2014, Schipper 2015].

Belangrijk om te vermelden is om voorafgaand aan neoadjuvante systemische therapie in multidisciplinair verband te bepalen welke onderzoeksmethode gebruikt gaat worden voor responsmonitoring, zodat er ook een betrouwbare uitgangssituatie kan worden vastgelegd. Hoewel echografie een goed alternatief kan zijn, is deze techniek meer afhankelijk van degene die het uitvoert, lastiger uit te voeren bij meer grillige morfologie en kan dit niet gebruikt worden in het kader van second opinions (herbeoordeling).

Als er sprake is van evidente progressie wordt over het algemeen de locoregionale therapie vervroegd, of wordt bij een sequentiële anthracycline-taxanen behandeling eerder op een taxaan over gegaan. Bij

evidente progressie onder een taxanenbevattende combinatie is locoregionale therapie geïndiceerd.

### Lokale herstadiëring

Lokale herstadiëring na afsluiten van de neoadjuvante systemische therapie is vooral van belang als de chirurg recente beeldvorming nodig acht voor adequate chirurgie, of als er nog een keuze gemaakt moet worden tussen borstsparende behandeling of een mastectomie. Bij lokale herstadiëring en juist voor het verrichten van een operatie heeft het verrichten van een MRI de voorkeur [Marinovich 2015]. Lichamelijk onderzoek, mammografie, echografie en MRI werden met elkaar vergeleken. De auteurs concludeerden dat voor het doel van herstadiëring MRI de beste modaliteit is, omdat hiermee de grootte van de tumor beter in te schatten is dan met echografie, mammografie en lichamelijk onderzoek.

Price (2015) vond ook dat voor lokale herstadiëring MRI het meest betrouwbaar is voor triple negatieve, HER2-positieve en HR-negatieve tumoren, zeker wanneer zij – op beeldvorming - een meer solide morfologie hebben. In deze tumoren is de chirurgische planning na neoadjuvante systemische therapie zeer betrouwbaar. De chirurgische planning wordt minder betrouwbaar in HR-positieve tumorsoorten en tumoren die zich op MRI presenteren als zogenaamde 'non mass enhancement'. Radiologen moeten in hun beoordeling van de beeldvorming op de hoogte zijn van de tumorkenmerken en deze in hun conclusies aangaande de beeldvorming in overweging nemen.

Indien MRI gecontraïndiceerd is, kan echografie een goed alternatief bieden [Vriens 2016].

### Regionale herstadiëring

Herstadiëring bij cN0

In een systematische review van 17 studies bij cN0 patiënten, evalueerde Fontein (2013) de schildwachtklier-biopsie (SWK) na neoadjuvante systemische therapie. Identificatie was mogelijk in 95%, met een fout negatieve rate (FNR) van 11,4%. Dit is vergelijkbaar met de 9,8% FNR in de gerandomiseerde NSABP B-32 SWK studie bij primaire operatieve therapie [Krag 2007]. Uit een vergelijking van patiënten met een SWK-biopsie bij primaire chirurgische therapie versus na neoadjuvante systemische therapie, blijkt een identieke identificatie rate (98,7% (primair) vs. 97,4% (na)) en FNR (4,1% (primair) vs. 5,9% (na)). Er werden minder vaak positieve SWK's aangetroffen ná neoadjuvante systemische therapie: cT1: 12,7% (primair) vs. 19,0% (na); cT2: (primair) 20,5% vs. 36,5% (na); cT3: (primair) 30,4% vs. 51,4% (na) [Hunt 2009]. Concluderend, in geval van cN0, is een SWK-biopsie na afloop van de neoadjuvante systemische therapie ten tijde van de operatieve ingreep aan de borst een betrouwbare sampling van de oksel.

Herstadiëring cN+

Van oudsher werd bij patiënten met positieve klieren voorafgaand aan de neoadjuvante chemotherapie altijd na de neoadjuvante chemotherapie een okselklierdissectie verricht. Omdat hierbij in 30-45% van de patiënten geen positieve klieren meer worden gevonden [Fisher 1997, Straver 2009, Bear 2003, Erbes 2014], is de laatste jaren gezocht naar manieren om patiënten te kunnen selecteren bij wie de okselklierdissectie achterwege gelaten kan worden.

In 2015 verscheen een systematische review van Schipper over de non-invasieve okselstadiëring na neoadjuvante systemische therapie. Voor zowel lichamelijk onderzoek, echografie, MRI, PET/CT en een gebruikt nomogram werd de specificiteit en sensitiviteit bepaald, evenals de positief en negatief voorspellende waarde.

Bij geen van deze methodes werd een voldoende hoge negatief voorspellende waarde gevonden (>90%), dat wil zeggen dat geen van de beeldvormende technieken betrouwbaar genoeg is om pCR in axillaire klieren te detecteren. Er kan daarom geconcludeerd worden dat radiologische diagnostiek van de oksel inferieur blijft aan histologisch bewijs ter bepaling van klierstatus [Hieken2013, Schipper 2015].

In vier studies is de waarde van de SWK-biopsie na neoadjuvante systemische therapie onderzocht [Boughey 2013, Kuehn 2013, Boileau 2015, Mamtani 2016] bij patiënten met cN+ ziekte voorafgaande aan de chemotherapie. De SWK-biopsie is mogelijk, zij het met een lagere identificatie rate van 87,6-92,7%, en een hogere FNR van 4,9-18,5% indien ten minste 2 SWK's werden verwijderd. In alle studies bleek de identificatie rate te stijgen indien zowel Tc-99 tracer als peroperatieve patent blue mapping gebruikt werden [Boughey 2013 & 2015, Kuehn 2013, Boileau 2015] tot 94% in de grootste studie [ACOSOG Z1071, Boughey 2015]. De FNR bleek in alle studies te dalen, naarmate meer SWK's verwijderd werden; in de SENTINA trial daalde de FNR tot 7,3% als er 3 SWK's verwijderd waren, in de ACOSOG Z1071 daalde de FNR naar 9,1% als 3 SWK's verwijderd waren, en in de FNAC studie [Boileau 2015] was de FNR zelfs



slechts 4,9% bij het verwijderen van  $\geq 2$  SWK's. Zoals Boileau echter terecht opmerkt, is het niet mogelijk om het aantal SWK's te verhogen als er slechts 1 gevonden wordt, en dat laatste was het geval bij 20-30% van de patiënten in deze studies. Het random oogsten van meer klieren werd in deze studies niet onderzocht, en kan daarom niet aanbevolen worden. De lage FNR in de studie van Boileau werd bereikt doordat patiënten ITC in de SWK als positief beschouwd werden, terwijl in het OKD deze patiënten als true negative beschouwd werden. Als zij deze SWK's als met ITC als negatief beschouwden, steeg hun FNR ook tot 13,3%. Deze IHC analyses zijn (nog) niet verricht in de en de ACOZGZ1071 studies. Een ander verschil tussen deze 3 studies is dat alleen in de SENTINA-trial er ten eerste voorafgaande aan de chemotherapie geen pathologische bevestiging was van echografisch verdachte okselklieren, maar ten tweede dat de oksel na de chemotherapie wel werd geëvalueerd middels echografie en palpatie, en dat alleen patiënten met een ycN0 ziekte een SWK-biopsie ondergingen. De toegevoegde waarde van echografie en palpatie ter evaluatie van de klieren na neoadjuvante chemotherapie is echter beperkt; de sensitiviteit is erg laag (24,4%), met wel een vrij hoge specificiteit (91,4%), en een lage NPV van 50,3% [Schwenter 2017]. Daar staat tegenover dat in de Z1071 een post-NAC echo de FNR verlaagt van 12.6% naar 9.8% [Boughey 2015].

Een systematische review van 15 retrospectieve studies bij SWK-biopsie na neoadjuvante systemische therapie in de uitgangssituatie cN1, toonde een FNR van 10,4% [Fontein 2013]. In een andere meta-analyse [Nijnatten 2015] voor deze groep patiënten, werd een overall identificatierate van 92% gevonden, met een FNR van 15%, resulterend in een negatief voorspellende waarde van 86%.

Een andere manier om de oksel invasief te herstadiëren, is door de cytologisch of histologisch bewezen positieve klier voorafgaande aan de neoadjuvante systemische therapie te markeren met een radioactieve I-125 marker [MARI-procedure: Donker 2014] of met een niet resorbabeerbare clip (i.g.v. clip is lokalisatie m.b.v. 1-25 zaadje of draad geleide lokalisatie na systemische therapie noodzakelijk om de klier met de clip peroperatief terug te kunnen vinden) [Boughey 2013, Caudle 2016], en deze te verwijderen na afloop van de neoadjuvante systemische therapie. Dit resulteert in een FNR van 4,1% [Caudle 2016] tot 7,0% [Donker 2014]. Zowel de MARI als de SWK-biopsie hebben een Negative Predictive Value (NPV) van ongeveer 84%. Dat betekent dat bij 1/6 patiënten bij een negatieve SWK dan wel MARI klier, tumor (dit is inclusief klieren met itc's in de studie van Donker 2014) in de oksel achterblijft. Anderzijds, 5/6 patiënten hebben geen restziekte axillair als de MARI dan wel SWK negatief is. Simultaan verrichten van SWK-biopsie en verwijdering van de gemarkeerde klier resulteert in een maximale identificatierate met een FNR van 2,0% en een NPV 97% in de studie van Caudle (2016). De FNR was 6,8% in de subgroep analyse van de ACOZOG Z1071, [Boughey 2016].

De Nederlandse prospectieve multicentrische RISAS-studie zal het simultaan verrichten van de MARI met SWK-biopsie valideren in 225 patiënten door aansluitend aan deze gecombineerde procedure een OKD uit te voeren [van Nijnatten 2017].

## Conclusies:

### Tussentijdse responseevaluatie

<b>Niveau 2</b>	Responseevaluatie bij neoadjuvante systemische therapie dient meestal middels imaging plaats te vinden. MRI heeft bij twijfel de voorkeur als aanvullend onderzoek. B Marinovich 2015, Prevos 2012
<b>Niveau 3</b>	Indien er een contra-indicatie is voor MRI, kan responseevaluatie bij neoadjuvante systemische therapie door middel van echografie een goed alternatief bieden B Vriens 2016
<b>Niveau 2</b>	Bij triple negatieve tumoren heeft FDG-PET/CT na enkele kuren neoadjuvante chemotherapie een belangrijke prognostische waarde B Humbert 2015, Koolen 2012-2014, Groheux 2012, Fuster 2008, Pengel 2014

### Herstadiëring

<b>Niveau 1</b>	Een pCR van eerder aangetaste okselklieren treedt op in 30-45 % van de patiënten. A2 Fisher 1997, Straver 2009, Bear 2003, Erbes 2014
<b>Niveau 2</b>	Lokale herstadiëring met MRI heeft de beste inschatting van de grootte van de tumor. Dit is minder accuraat bij hormoonreceptor-positieve tumoren en tumoren die zich presenteren als “non-mass-like-enhancement” B Marinovich 2015, Price 2015
<b>Niveau 1</b>	Bij cN0 patiënten wordt bij een SWK-biopsie verricht na afloop van de neoadjuvante systemische therapie minder vaak een positieve SWK gevonden, en is de <i>false negative rate</i> vergelijkbaar met een SWK voorafgaande aan de neoadjuvante systemische therapie. A1 Fontein 2013 B Krag 2007, Hunt 2009
<b>Niveau 1</b>	Bij cN+ patiënten kunnen zowel lichamelijk onderzoek, echografie, MRI als FDG-PET/IdCT na NST niet betrouwbaar genoeg restmetastasen in locoregionale lymfeklieren uitsluiten. A1 Schipper 2015
<b>Niveau 1</b>	Bij de cN+ uitgangssituatie leidt een klassieke SWK-biopsie na afloop van de neoadjuvante systemische therapie tot een <i>false negative rate</i> van 4,9-18,5% indien twee lokalisatiemodaliteiten worden gebruikt (Tc-99 én patent blauw) en 2 of meer SWK's gevonden worden. A2 Kuehn 2013, Boughey 2013, Boughey 2015, Boughey 2016, Boileau 2015,
<b>Niveau 1</b>	Bij cN+ patiënten leiden zowel de SWK als de MARI-procedure tot een Negatief Voorspellende Waarde van 84% (indien itc's als positieve klier worden gezien) A2 Donker 2014, Kuehn 2013
<b>Niveau 2</b>	Bij de cN+ uitgangssituatie resulteert een selectieve okselklierverwijdering van een vooraf gemarkeerde positieve klier (bijvoorbeeld MARI), <i>gecombineerd met</i> een SWK-biopsie, in een lage FNR van 2%,. C Caudle 2016

## Locoregionale behandeling na neoadjuvante therapie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

Locoregionale therapie wordt bij voorkeur ingezet <1 maand na beëindigen van de neoadjuvante systemische therapie.

### Chirurgie

Afhankelijk van tumor- en patiëntgebonden factoren en de wens van de patiënt, wordt in overleg met de patiënt en MDO het besluit genomen tot mastectomie of borstsparende behandeling, al of niet met oncoplastische technieken, afhankelijk van respons

Bij cN+ uitgangssituatie of positieve okselstadiëring, kan - bij verdenking op nog macroscopische klierrest - na afloop van de neoadjuvante systemische therapie een OKD verricht worden.

Indien excisie van de pathologische klier niet mogelijk is (bijvoorbeeld parasternaal of periclaviculair) dient deze geïncubeerd te worden in het doelgebied voor de bestraling, met een boost indien er ook na de chemotherapie nog sprake is van macroscopische ziekte.

Indien de verdenking op macroscopische klierrest gering is, kan overwogen worden een OKD te vervangen door bestraling van level 1 tot en met 4.

De werkgroep is van mening dat indien na neoadjuvante systemische therapie geen metastasen meer worden aangetroffen in de verwijderde SWK en/ of MARI okselklier(en), een OKD en mogelijk zelfs ook okselbestraling achterwege gelaten kan worden. Dit geldt alleen indien er <4 verdachte klieren waren voorafgaande aan de neoadjuvante chemotherapie. Hierbij moet wel met patiënt besproken worden dat er echter geen lange termijn gegevens beschikbaar zijn van deze benadering.

Alleen lokale radiotherapie (borst of thoraxwand) indien:

- Borstsparende therapie
- Een focaal tumorpositief snijvlak van de primaire tumor
- cT1-2N0 met ten minste 3 risicofactoren, zonder een pCR
- ypT3 én minimaal één risicofactor
- ypT2 indien cT3 én minimaal één risicofactor
- cN1 met maximaal 3 verdachte okselklieren (met minimaal 1 bewezen kliermetastase) bij initiële beeldvorming, én ypN1 aangetoond in OKD na neoadjuvante chemotherapie.

*Risicofactoren zijn: angioinvasie, graad 3, leeftijd ≤40 jaar, triple negativiteit.*

**Locoregionale radiotherapie** (borst of thoraxwand en periclaviculair, inclusief oksel level 1 en 2 indien geen OKD verricht is) indien:

- (nog steeds) inoperabele lokale ziekte
- cN1 met 4 of meer verdachte okselklieren bij initiële beeldvorming
- stadium III (cT3N1 of cT0-2N2-3 of cT4) bij initiële diagnose
- in totaal (SWK en OKD) 4 of meer positieve okselklieren
- positieve mediale okseltop na OKD
- ypT4
- ypT3N+
- ypN2/3
- cN1 met maximaal 3 verdachte okselklieren bij initiële beeldvorming (met minimaal 1 bewezen kliermetastase) én ypN1 aangetoond met MARI en/of SWK-biopsie na neoadjuvante systemische therapie.

*In geval van cN1 met maximaal 3 verdachte okselklieren (met minimaal 1 bewezen okselkliermetastase) bij initiële beeldvorming én ypN0 na neoadjuvante chemotherapie, én in geval van mastectomie + OKD of MARI en/of SWK-biopsie na neoadjuvante systemische therapie, is er onduidelijkheid over het voordeel van locoregionale bestraling (zie ook hoofdstuk LRR behandeling bij invasief carcinoom: primaire chirurgie). Er kan overwogen worden lokale radiotherapie achterwege te laten, maar er kan ook overwogen worden de thoraxwand inclusief periclavculaire klieren te bestralen. Deze onzekerheid dient met patiënt besproken te worden.*

De indicaties voor **parasternale radiotherapie** zijn (deze komen overeen met de indicaties bij [primaire chirurgie](#))

- Door middel van SWK-biopsie aangetoonde parasternale metastasering
- Parasternale FDG uptake met anatomisch substraat op de uitgang FDG-PET/CT
- Recidief in parasternale klier

Daarnaast kan overwogen worden parasternale bestraling toe te passen bij:

- parasternale afvloed (zonder PA) in combinatie met positieve oksel
- stadium III zonder verdere kennis over mogelijke parasternale afvloed

- mediale tumor in combinatie met positieve oksel na de chemotherapie.

**Literatuurbespreking:**

Na het beëindigen van de neoadjuvante chemotherapie, is locoregionale behandeling geïndiceerd, ongeacht de respons [Mieog 2007]. Dit bestaat uit [chirurgie](#), al of niet gevolgd door [radiotherapie](#). De chirurgie vindt bij voorkeur plaats binnen circa 1 maand na de laatste chemotherapie kuur.

**Conclusies:**

<b>Niveau 1</b>	Borstsparende therapie na neoadjuvante systemische therapie leidt niet tot meer lokale recidieven. A1 Mieog 2007 B Soucy 2008
<b>Niveau 2</b>	Bij patiënten met ypN+ ziekte is de kans op een locoregionaal recidief sterk verhoogd. A2 Mamounas 2012
<b>Niveau 2</b>	Bij patiënten met een of meer positieve klier(en) (echo met biopsie, SWK en/of MARI) na de neoadjuvante systemische therapie is aanvullende locoregionale behandeling geïndiceerd. A2 Mamoumas 2012
<b>Niveau 2</b>	Het wel of niet bereiken van een complete respons is vooral bij triple negatieve tumoren en in iets mindere mate bij HER2-positieve tumoren prognostisch van belang voor zowel het ontwikkelen van een locoregionaal recidief als voor metastasen op afstand. A2 Cortazar 2014

**Chirurgie****Aanbevelingen:**

[Aanbevelingen](#) staan gebundeld.

**Literatuurbespreking:**

**Deze module is in 2017 gereviseerd**

**Lokale chirurgie**

Afhankelijk van tumor- en patiëntgebonden factoren en de wens van de patiënt, wordt in overleg met de patiënt en MDO het besluit genomen tot mastectomie of borstsparende behandeling, al of niet met oncoplastische technieken, afhankelijk van respons. Optimale informatie met anticiperen op eventuele postoperatieve radiotherapie, ook bij mastectomie, en aanbieden van directe reconstructie, is hierbij de hoeksteen van gedeelde besluitvorming met patiënt. Deze afweging kan alleen met kennis van recidief- en complicatiekansen gemaakt worden.

Het doel van borstsparende behandeling is een combinatie van optimale locoregionale tumorcontrole en een goed cosmetisch resultaat. In geval van borstsparende behandeling is er weinig literatuur over de uitbreidbaarheid van de resectie. Een belangrijk doel van neoadjuvante systemische therapie is het reduceren van de primaire tumor. Zo wordt deze makkelijker te reseceren: sparend waar initieel een

amputatie nodig leek, en cosmetisch optimaal sparend middels een beperktere resectie waar voorafgaand aan de systemische therapie een ruimere resectie aangewezen was. Het principe is de resectie niet ruimer te nemen dan op basis van de beeldvorming na afloop van de systemische therapie nodig geacht wordt. Het is dus niet zinvol of gewenst de resectie te baseren op de afmetingen van de primaire tumor bij initiële presentatie. Het is aangewezen borstsparende oncoplastische reconstructiemogelijkheden in overweging te nemen bij blijvend grote of multifocale/multicentrische verdachte zones.

Valejo (2013) vond dat het geresecteerde volume na neoadjuvante systemische therapie niet proportioneel afnam met een afname van het tumorvolume. Dit in tegenstelling tot tumoren die primair werden geopereerd, waar het resectievolume wel toenam met toenemende tumordiameter. Mogelijk mede hierdoor, werd door Soucy (2008) aangetoond dat er geen toename was van irradicaliteit i.g.v. neoadjuvante systemische therapie. In een landelijke PALGA gebaseerde studie werden de borstsparende resecties voor invasief carcinoom (2012-13) bekeken met de focus op tumor positieve resectiemarges. Na neoadjuvante systemische therapie blijkt het aantal incomplete resecties (24,3%) dubbel zo hoog te zijn als bij primaire resecties (10,4%). Dit verschil is met name te wijten aan de beperkte respons op neoadjuvante systemische therapie, met name bij het invasief lobulair carcinoom (54,9% incomplete resectie). Indien er geen respons blijkt op neoadjuvante systemische therapie, is de kans op incomplete resecties volgens Volders (2016) 42,1%. Uit de US database (2010-13) blijkt echter dat neoadjuvante systemische therapie de kans op een re-excisie bijna halveert, van 18-20% naar 12% tot 6-7% in geval van triple negatieve of HER2 + tumor [Landerasper 2017].

Analoog aan de situatie bij primaire excisie, is re-excisie geïndiceerd bij meer dan focaal tumorpositieve snijvlakken (van de invasieve en/of DCIS component). De uitgebreidheid van een re-excisie dient weer in gedeelde besluitvorming met patiënt genomen te worden, alle consequenties erbij betrekking.

Indien borstsparende behandeling aangeboden wordt, dient gefractioneerde radiotherapie van de gehele borst al dan niet aangevuld met een boost een integraal onderdeel van de behandeling te zijn (zie verder). MRI-compatibele clips dienen ten behoeve van de accuratesse van de radiotherapie op gestandaardiseerde wijze in het tumorbed geplaatst te worden (zie hoofdstuk LRR behandeling invasief). Ook na amputatie wordt op basis van de initiële tumor- en okselkenmerken mogelijk radiotherapie geadviseerd (zie verder). Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de adviezen met betrekking tot reconstructie.

### Regionale Chirurgie

Een eventuele chirurgische behandeling van de okselklieren – een okselklierdissectie – is afhankelijk van de regionale stadiëring na de systemische therapie (zie eerder). Indien er voorafgaande aan neoadjuvante systemische therapie sprake was van een pN+(SWK) kan overwogen worden een OKD te verrichten na de systemische therapie, maar het lijkt aantrekkelijker om de oksel na afloop van systemische therapie eerst minder invasief te stadiëren, d.w.z. met SWK en/of MARI procedure.

Bij goede regionale respons (ypN0) wordt een okselbehandeling bij voorkeur achterwege gelaten of, indien nodig geacht zoals bijvoorbeeld bij meer dan 3 verdachte klieren voorafgaande aan de neoadjuvante systemische therapie, verricht middels radiotherapie. Indien een oksel van positief naar negatief converteert als gevolg van neoadjuvante systemische therapie, vindt de werkgroep dat minder uitgebreide axillaire therapie (zoals weglaten van OKD of OKD vervangen door radiotherapie) besproken moet worden met de patiënt hoewel de evidence beperkt is en hier geen lange termijn gegevens over beschikbaar zijn. Zodra het besluit voor neoadjuvante systemische therapie is genomen, verliest de oksel zijn belang als stadiëringinstrument ter vaststelling van een indicatie voor adjuvante systemische therapie, maar een pathologisch complete respons van de okselklieren ná neoadjuvante systemische therapie heeft wel prognostische waarde met betrekking tot de overleving in vergelijking tot patiënten in wie geen complete respons van de okselklieren optreedt [Hennessy 2005, Mougalian 2016].

Indien er nog aangetoonde macroscopische regionale ziekte aanwezig is, zal veelal een aanvullende okselklierbehandeling geïndiceerd zijn, welke meestal een okselklierdissectie zal zijn. Aanvullende okselklierbehandeling is veelal ook geïndiceerd in geval de herstadiëring een positieve SWK (ypN1) oplevert. Indien stadiëring (echografie of FDG-PET/CT) voor de neoadjuvante therapie heeft uitgezonden dat er >3 verdachte klieren aanwezig waren, of als er nog macroscopische klieren aanwezig zijn, kan dat een argument zijn voor een OKD, gevolgd door radiotherapie (zie verder). Indien er <4 verdachte klieren aantoonbaar waren voorafgaande aan de neoadjuvante therapie, kan dat een argument zijn om de oksel door middel van radiotherapie te behandelen (zie verder).

Indien een OKD verricht wordt, zal deze level I-III omvatten. Clips worden geplaatst ter markering van het operatiegebied, met name de okseltop, zodat eventuele locoregionale radiotherapie hier op kan aansluiten.

## Radiotherapie

### Aanbevelingen:

[Aanbevelingen](#) staan gebundeld.

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in 2017 gereviseerd

De indicaties voor adjuvante radiotherapie bij borstkanker zijn tot nu toe voornamelijk gebaseerd op studies zonder systemische therapie of met alleen postoperatieve systemische therapie. Er zijn op dit moment nog geen resultaten bekend van gerandomiseerd onderzoek naar de rol van radiotherapie na neoadjuvante systemische therapie. Wel zijn er niet-gerandomiseerde gegevens voorhanden uit o.a. het MD Anderson Cancer Center in Houston, de Amerikaanse kankerregistratie (National Cancer Database), trials van de NSABP [Mamounas 2012], de German Breast Group [Krug 2015] en uit de gebundelde trials van de CTNeoBC [Cortazar 2014]. De resultaten van deze onderzoeken maken duidelijk dat naast de initiële tumorstadiëring ook de respons op neoadjuvante systemische therapie een rol speelt. Met name de uiteindelijke klierstatus (ypN) blijkt een belangrijke prognostische factor voor locoregionaal recidief te zijn. Het wel of niet bereiken van een complete respons is vooral bij triple negatieve tumoren en in iets mindere mate bij HER2-positieve tumoren prognostisch van belang voor zowel het ontwikkelen van een locoregionaal recidief als voor metastasen op afstand. Bij graad 1-2 hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve tumoren is de recidiefkans over het algemeen lager en lijkt het al of niet bereiken van een complete respons minder prognostische waarde te hebben [Cortazar2014]. Hieruit zou men kunnen opmaken dat de rol van aanvullende radiotherapie bij een niet complete remissie van triple negatieve en HER2-positieve tumoren belangrijker is dan bij graad 1 -2 hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve tumoren. Van dit laatste type tumoren is echter ook bekend dat recidieven pas laat optreden. In een update van de ASCO/ASTRO/SSO richtlijn eind 2016 wordt na mastectomie in geval van ypN+ vooralsnog bij alle subtypes radiotherapie van de thoraxwand en periclavculaire klieren aanbevolen, al of niet met de parasternale klieren [Recht 2016].

Bij initieel niet al te uitgebreide tumoren (stadium I, II) die na neoadjuvante systemische therapie een pathologisch complete respons (pCR: ypT0N0) bereiken, zijn er aanwijzingen dat de locoregionale recidiefkans ook zonder radiotherapie niet heel groot is, namelijk <10% na 10 jaar [Mamounas 2012]. Een retrospectieve analyse suggereert een geringe survivalwinst voor radiotherapie bij pCR bij cN+ patiënten [Rusthoven 2016]. De NSABP B-51/NRG 9353 trial onderzoekt de meerwaarde van aanvullende locoregionale radiotherapie bij een pCR onder patiënten die voor neoadjuvante systemische therapie tenminste 1 bewezen kliermetastase hadden. Twee andere gerandomiseerde trials gaan uiteindelijk meer duidelijkheid geven over de rol van aanvullende thoraxwandbestraling (SUPREMO) en aanvullende chirurgie van de oksel (Alliance 011202) na neoadjuvante systemische therapie. In de Alliance 011202 trial worden patiënten met initieel cN+ borstkanker die na neoadjuvante systemische therapie nog een positieve SWK-biopsie hebben, gerandomiseerd tussen radiotherapie op de oksel of een OKD, waarbij in beide armen ook radiotherapie op de borst/thoraxwand, periclavculaire en parasternale klieren gegeven wordt. In al deze studies kijkt men ook naar de verschillen tussen de diverse subtypes borstkanker.

### Radiotherapie van de borst en/of thoraxwand

De indicaties voor lokale behandeling van de borst en/of thoraxwand met radiotherapie komen grotendeels overeen met die zonder neoadjuvante systemische therapie (zie hoofdstuk primaire behandeling). Bekende risicofactoren voor lokaal recidief bepalen de indicatie. De exacte bijdrage van de afzonderlijke risicofactoren is uit de literatuur niet herleidbaar. Daarnaast is er ook een rol voor tenminste radiotherapie van de borst en/of thoraxwand bij patiënten met ypN+ ziekte. Op indicatie, afhankelijk van de uitgebreidheid van de regionale ziekte en het al of niet achterwege blijven van een OKD, wordt bij deze patiënten ook regionale radiotherapie aanbevolen (zie verder).

### Locoregionale radiotherapie

De plaats en uitgebreidheid van behandeling van de regionale kliergebieden na neoadjuvante systemische therapie is nog minder duidelijk dan bij primair geopereerde borstkanker. Het al of niet aanwezig zijn van regionale metastasen is van prognostisch belang. Net als bij primair geopereerde ziekte is het aantal

regionale recidieven na neoadjuvante systemische therapie opvallend klein. Er zijn geen gerandomiseerde trials die de optimale behandeling van de regionale kliergebieden na neoadjuvante systemische therapie hebben onderzocht. De werkgroep is daarom van mening dat de standaard behandeling (alsof geen neoadjuvante systemische therapie was gegeven) moet worden gevolgd, dat wil zeggen dat patiënten die voorafgaande aan de chemotherapie 4 of meer verdachte klieren op beeldvorming hadden in aanmerking komen voor radiotherapie van de thoraxwand en tenminste de axillaire en periclavculaire klieren, onafhankelijk van de respons op de chemotherapie. Hetzelfde geldt in geval van ypN2-3 na een OKD. Indien excisie van de pathologische klier niet mogelijk is (bijvoorbeeld parasternaal of periclaviculair) dient deze geïncubeerd te worden in het doelgebied voor de bestraling, met een boost indien er ook na de chemotherapie nog sprake is van macroscopische ziekte.

### **Behandeling na SWK en/of MARI biopsie**

Indien bij patiënten met een cN+ ziekte, na neoadjuvante systemische therapie een SWK en/of MARI biopsie wordt verricht, bestaat er bij een negatieve SWK en/of MARI klieruitslag nog een kans op achterblijvende positieve klieren. Zoals boven beschreven (regionale herstadiëring) lijkt de kans op achtergebleven positieve klieren het kleinst indien zowel de MARI klier als de SWK verwijderd worden en het grootst na alleen SWK-biopsie. Hoewel de bovengenoemde onderzoeken relatief kleine patiëntaantallen bevatten lijkt het de werkgroep onwaarschijnlijk dat een OKD na een negatieve SWK + MARI biopsie een relevante bijdrage inzake regionaal recidief en overleving kan spelen. De voorspellende waarde van de SWK-biopsie en de MARI-procedure wordt momenteel uitgezocht in de RISAS studie. In hoeverre een patiënt met een cN+ en ypN0 na SWK + MARI biopsie alsnog okselbehandeling met radiotherapie behoeft, is onbekend. Deze onzekerheid dient met patiënt besproken te worden, waarna de keuze voor al of geen okselbehandeling gemaakt dient te worden. In geval van cN+ en ypN+(SWK en/of MARI) met beperkte initiële axillaire tumorload (<4 verdachte klieren) kan wellicht met axillaire en periclavculaire radiotherapie in combinatie met lokale radiotherapie worden volstaan, naar analogie van de behandeling van patiënten met 1 of 2 positieve SWK's voorafgaande aan systemische therapie. Lange termijn gegevens van deze aanpak ontbreken echter nog. Anderzijds zijn er aanwijzingen dat het combineren van FDG-PET/IdCT vóór neoadjuvante systemische therapie met de MARI procedure na neoadjuvante systemische therapie kan leiden tot een significante daling van okselklierdissecties (74%) [Koolen 2017]. Echter ook voor deze aanpak ontbreken nog de lange termijn gegevens.

In Nederland worden de behandeling en resultaten na neoadjuvante systemische therapie met of zonder radiotherapie geregistreerd. De variatie in de toepassing en uitgebreidheid van de radiotherapie na neoadjuvante systemische therapie in Nederland is op dit moment nog behoorlijk groot, waarschijnlijk als gevolg van het gebrek aan bewijs over de meest optimale aanpak.

Concluderend kunnen we stellen dat de huidige richtlijnen over het gebruik van radiotherapie na neoadjuvante systemische therapie grotendeels zijn gebaseerd op behandeling zonder neoadjuvante systemische therapie en op niet-gerandomiseerd onderzoek met neoadjuvante systemische therapie. Opvallend is dat in geen van de lopende studies wordt onderzocht of locoregionale radiotherapie weggelaten kan worden bij (subgroepen van) patiënten met ypN+ ziekte. Risicofactoren voor een locoregionaal recidief zijn bekend, maar de 'finetuning' wat betreft de consequenties voor aanvullende locoregionale behandeling na neoadjuvante systemische therapie ontbreekt nog. Dit maakt het afwegen van voor- en nadelen van radiotherapie na neoadjuvante systemische therapie in de vorm van verbeterde locoregionale tumorcontrole en overleving versus een verhoogde kans op toxiciteit voorlopig nog een uitdaging. Voor een aantal opties is nuancering op basis van aanvullende (risico)factoren zeker mogelijk. Het delen van de beschikbare overwegingen met patiënt is een voorwaarde voor de uiteindelijke behandelkeuze.

## **Systemische therapie na neoadjuvante therapie**

### **Aanbevelingen: Deze module is in 2017 gereviseerd**

Bij HER2-positieve tumoren dient de trastuzumab voortgezet te worden tot één jaar na de start.

Bij hormoonreceptor-positieve tumoren dient de endocriene therapie voortgezet te worden tot minimaal 5

jaar na de start.

**Literatuurbespreking:**

Adjuvante systemische therapie na neoadjuvante systemische therapie kan bestaan uit endocriene therapie en/of doelgerichte therapie. Hiervoor gelden dezelfde richtlijnen als bij adjuvante systemische therapie.

In de CREATE-X studie gaf toevoeging van adjuvant 6-8 kuren capecitabine na een neoadjuvant schema van anthracyclines en/of taxanen een significante verbetering van de DFS met 74,1% vs. 67,6% (95%CI 0,53-0,92; p=0,01) en van OS met 89,2% vs. 83,6% (95%CI 0,39-0,90; p=0,01) [Joensuu 2017, Masuda 2017]. Het verschil was bij oestrogeen-receptor negatieve ziekte meer uitgesproken dan bij oestrogeen-receptor positieve ziekte (HR 0,58 (0,39-0,87) vs. 0,81 (0,55-1,17)).

De meta-analyse van Natori (2017) laat eveneens zien dat toevoegen van capecitabine aan de standaard behandeling leidt tot een verbetering van de ziekte vrije en totale overleving bij hoog-risico patiënten met name bij patiënten met triple negatieve borstkanker.



# Locoregionaal recidief

## Literatuurbespreking:

Deze module is in 2017 redactioneel aangepast.

Een locoregionaal recidief wordt gedefinieerd als een terugkomen van de ziekte in de borst, de thoraxwand, de oksel, het infraclaviculaire, supraclaviculaire of parasternale lymfkliergebied na in opzet curatieve behandeling [UICC, 2002]. In een uitvoerig literatuuroverzicht van Clemons (2001) is de overall tienjaars incidentie van locoregionaal recidief 13% na mastectomie en 12% na MST. Driekwart van deze recidieven is lokaal en een kwart regionaal.

De kans op het ontwikkelen van een lokaal recidief is vooral afhankelijk van het tumorstadium en na MST ook van de leeftijd. Bij DCIS is de tienjaars lokale recidiefkans na MST 10-15% en na mastectomie 0-4%. De helft van deze recidieven is invasief [EORTC, 2006; Fisher, 2001]. In trials die randomiseerden tussen mastectomie en MST is het lokaal recidiefpercentage na mastectomie doorgaans lager dan na MST zonder dat dit invloed heeft op de overleving, ook op de lange termijn [Poggi, 2003; Kroman, 2004]. Jonge leeftijd is specifiek bij MST ongunstig voor de lokale recidiefkans [Poggi, 2003; Kroman 2004; Bartelink, 2007]. In de tienjaars update van de EORTC boost - no boost trial was de overall lokale recidiefkans bij de patiënten die een boost ontvingen 6% en voor patiënten jonger dan 40 jaar 13,5% [Bartelink, 2007].

Regionale recidieven worden wisselend opgegeven, onder andere afhankelijk van het oorspronkelijk stadium van de ziekte, de uitgebreidheid van de axillaire chirurgie en postoperatieve radiotherapie. Bij DCIS komt in principe geen regionale metastasering of recidivering voor. Bij stadium I-II borstkanker worden percentages van 1-5% opgegeven [Newman, 2000; de Boer, 2001; Voogd, 2001], bij pT3 of pN2 patiënten hogere percentages (7-15%) [van Tienhoven, 1999; Jager, 1999]. Een aparte situatie vormt het - zeldzaam voorkomende - okselrecidief na een SWK-procedure. In een Amerikaanse serie van ruim 4.000 SWK-procedures werd met een mediane follow-up van 31 maanden een okselrecidiefpercentage gevonden van 0,25% [Naik, 2004]. Van de 210 patiënten met een positieve SWK bij wie geen OKD was uitgevoerd kreeg slechts 1,4% een okselrecidief [Naik, 2004]. Een systematische review van 68 studies bevestigt dat bij het nalaten van OKD na een negatieve SKW, maar ook bij een positieve SWK het okselrecidiefpercentage erg laag is, zoals ook in de gerandomiseerde Amerikaanse ACOZOG Z-11 studie werd gevonden [Pepels, 2011; Giuliano, 2010].

Het vijfjaars locoregionaal recidiefpercentage voor locoregionaal uitgebreide borstkanker is na behandeling met een combinatie van chemotherapie en radiotherapie, met of zonder chirurgie 20-30% [Piccart, 1988; Hunt, 1996; Merajver, 1997]. Voor alle groepen geldt dat de locoregionale recidiefkans toeneemt naarmate de tumorload (T-stadium, hoeveelheid tumorpositieve lymfklieren) toeneemt [Clemons, 2001]. Ongeveer 60% van de locoregionale recidieven na een mastectomie treedt binnen drie jaar na de oorspronkelijke behandeling op, maar ook na langere tijd kunnen recidieven nog optreden [Poggi, 2003; Kroman, 2004; Bartelink, 2007; Recht, 1988; Kurtz, 1990]. Na MST lijkt de kans op een lokaal recidief op langere termijn (na ongeveer 7 jaar) een tweede piek te vertonen [Recht, 1988].

Een locoregionaal recidief impliceert een slechtere prognose, zowel na mastectomie [Aberizk, 1986; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991] als na MST [Voogd, 2005; Fisher, 1991; Whelan, 1994; Elkhuizen, 2001]. Verschillende series zijn moeilijk te vergelijken, omdat het oorspronkelijk tumorstadium in mastectomie series in het algemeen hoger is dan in MST series. In bovengenoemde review van Clemons (2001) werd na thoraxwandrecidieven na mastectomie een vijfjaars overleving van gemiddeld 49% gevonden en na borstrecidieven na MST een vijfjaars overleving van gemiddeld 64%. In twee Europese fase III trials die randomiseerden tussen mastectomie en MST bleek de overleving en locoregionale controle van de 133 patiënten met een locoregionaal recidief na salvagebehandeling identiek ongeacht de oorspronkelijke behandeling [van Tienhoven, 1999]. Zowel na MST als na mastectomie treedt tweederde van de locoregionale recidieven geïsoleerd op, dat wil zeggen: zonder gelijktijdige metastasering op afstand [Clemons, 2001; van Tienhoven, 1999; Jager, 1999; Recht, 1988; Kurtz, 1990; Voogd, 2005]. Lokale recidieven langer dan vijf jaar na MST hebben een betere prognose dan lokale recidieven binnen vijf jaar [van der Sangen, 2006].

De vijfjaars overleving van patiënten met een geïsoleerd locoregionaal recidief is in de orde van ongeveer 40-65% [van Tienhoven, 1999; Voogd, 2005]. Hoewel dit niet zeer gunstig is, blijft curatie zeker mogelijk. De behandeling van een geïsoleerd locoregionaal recidief moet dus curatief van opzet zijn.

**Conclusies:**

Niveau 2	Na een geïsoleerd locoregionaal recidief borstkanker na MST of mastectomie varieert de vijfjaars overlevingskans tussen 40 en 65%.
	A2 van Tienhoven, 1999 B Clemons, 2001; Voogd, 2005

**Diagnostiek****Literatuurbespreking:**

**Deze module is in 2017 redactioneel aangepast.**

Een locoregionaal recidief na mastectomie wordt meestal ontdekt door het klinisch onderzoek tijdens de routinecontrole [Rutgers, 1989]. Na MST wordt van de recidieven door de patiënt ontdekt, bij beeldvorming en door klinisch onderzoek tijdens routinecontrole [Stomper, 1987; Rutgers, 1991; Sardi, 1991; Dershaw, 1992]. Het verdient aanbeveling om de diagnose te bevestigen door middel van een histologisch biopt. Cytologie kan foutpositieve uitslagen geven, met name bij puncties uit een bestraald gebied [Dornfeld, 1992]. Als er gelijktijdig metastasen op afstand bestaan zal de behandelingsintentie veranderen van curatief in palliatief. Daarom wordt stadiëringsonderzoek geadviseerd, zie Preoperatieve stadiëring. Ook een contralateraal mammogram ter uitsluiting van een contralaterale tumor wordt aanbevolen. In geval van een lokaal recidief kunnen ook lymfogene metastasen opgetreden zijn. Na een eerdere SWK-procedure zullen deze veelal in de ipsilaterale oksel zitten. Indien oorspronkelijk een OKD heeft plaatsgehad kunnen kliermetastasen ook in de parasternale, infraclaviculaire of supraclaviculaire regio of zelfs in de contralaterale oksel bestaan [Perre, 1996]. Een interessante ontwikkeling is de zogenaamde repeat SWK-procedure. Er is tot dusverre een aantal kleine series beschreven, met een identificatiepercentage van 86% [Roumen, 2006; Newman, 2006]. In een Nederlandse serie werd in 33% (4/12) van de patiënten een contralateraal axillaire SWK aangetoond [Roumen, 2006]. In deze serie werd bij zeven van de twaalf patiënten het behandelingsplan gewijzigd op basis van de repeat SWK-procedure.

**Behandeling****Aanbevelingen:**

**Deze module is in 2017 redactioneel aangepast.**

Patiënten met een geïsoleerd locoregionaal recidief borstkanker worden met een curatieve intentie als volgt behandeld:

- bij recidief in de gespaarde mamma: salvage mastectomie.
- bij een lokaal recidief na mastectomie en/of een geïsoleerd regionaal recidief na mastectomie of MST, in tevoren onbestraald gebied: hoog gedoseerde radiotherapie, zo mogelijk voorafgegaan door chirurgische verwijdering van de tumor.
- bij een thoraxwandrecidief in voorheen bestraald gebied: herbestraling, met hyperthermie, zo mogelijk voorafgegaan door chirurgische verwijdering.
- indien de hormoonreceptoren positief zijn: secundair adjuvante endocriene behandeling.

Na salvage mastectomie met R1 resectie of lymphangitis cutis kan aanvullende herbestraling en hyperthermie worden overwogen.

- Secundaire adjuvante chemotherapie kan in enkele situaties overwogen worden.
- invasief recidief met slechte tumorkenmerken na DCIS.
- mammarecidief met slechte tumorkenmerken, na MST, waarbij oorspronkelijk geen chemotherapie gegeven was.
- okselklierrecidief na tumorexcisie, SWK-procedure en radiotherapie, waarbij oorspronkelijk geen chemotherapie gegeven is.

#### Ondersteunende zorg, voorlichting

De ontdekking van een locoregionaal recidief is voor patiënten een emotioneel beladen gebeurtenis. Aan de patiënt moet worden uitgelegd, liefst in aanwezigheid van een partner of vertrouwd persoon, dat de prognose hiermee slechter is geworden en dat aanvullend onderzoek nodig is om metastasering uit te sluiten. De hulp van een gespecialiseerd verpleegkundige is noodzakelijk.

#### Continuïteit van zorg

Na behandeling van het locoregionaal recidief moet de behandelaar alert zijn op vragen van de patiënt en problemen met betrekking tot de verwerking van de terugslag. De kans op een recidief of metastasering is met name de eerste jaren vrij hoog. Een nieuwe periode van controles is om deze beide redenen wenselijk.

#### Spreiding en concentratie, infrastructuur

Hyperthermie is slechts op enkele plaatsen in Nederland mogelijk (Amsterdam, Rotterdam, Tilburg). Meer informatie hierover is te vinden op <http://www.hyperthermie.nl/>.

#### Literatuurbespreking:

De behandelingskeuze van een geïsoleerd locoregionaal recidief (zonder synchrone afstandsmetastasen) hangt af van een groot aantal factoren, zoals primaire behandeling (MST/mastectomie, wel of geen radiotherapie, chemotherapie en/of hormonale therapie), interval tussen primaire behandeling en recidief, grootte/uitgebreidheid van het recidief en resectabiliteit.

In het algemeen wordt gekozen voor een in opzet curatieve locoregionale behandeling. De belangrijkste prognostische factoren voor de overleving na salvagebehandeling van een locoregionaal recidief na mastectomie zijn het interval tussen oorspronkelijke behandeling en de grootte of uitbreiding van het recidief [van Tienhoven, 1999; Aberizk, 1986; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; Jager, 1998; van der Slangen, 2003]. Ook bij de oorspronkelijke behandeling ongunstige factoren zoals positieve okselklieren [van Tienhoven, 1999; Jager, 1998] en de plaats van het recidief (lokaal of regionaal of beide) worden genoemd als prognostische factor [van der Slangen, 2003]. Ook na MST is het interval de belangrijkste prognostische factor voor het effect van salvagebehandeling, naast de grootte van het recidief, de oorspronkelijke klierstatus en de lokalisatie van het recidief (lokaal of regionaal) [Aberizk, 1986; Osborne, 1994; Voogd, 2005; Elkhuizen, 2001; Kurtz, 1989; Fourquet, 1989; van Tienhoven, 1999; Haffty, 1991]. Na MST is een aparte subgroep recidieven te onderkennen, die mogelijk tweede primaire tumoren zijn [Recht, 1988; Kurtz, 1990; Kurtz, 1989; Osborne, 1994]. Dit zijn de recidieven die laat, na ongeveer 7 jaar, optreden en/of op een andere plaats in de mamma dan rond het oorspronkelijke litteken. Deze recidieven hebben een veel betere prognose dan de vroege en/of rond het oorspronkelijke litteken gelokaliseerde recidieven.

Interpretatie en vergelijking van behandelingsresultaten van verschillende studies is moeilijk omdat de patiënten met een locoregionaal recidief een zeer heterogene groep vormen en omdat in artikelen verschillende subgroepen beschreven worden. In de failure analyse van EORTC en DBCG trials werden alleen de geïsoleerde locoregionale recidieven beoordeeld [van Tienhoven, 1999]. Sommige studies gaan alleen over lokale (mamma) recidieven, of zelfs alleen over operabele mammarecidieven [Fourquet, 1989; Fowble 1990; Abner, 1993].

De algemene tendens is om te kiezen voor een intensieve locoregionale behandeling met curatieve opzet. Afhankelijk van genoemde prognostische factoren lijkt hierbij voor behandeling van geïsoleerde locoregionale recidieven een vijfjaars locoregionale controle van 60-70% en een vijfjaars overleving tussen 40 en 65% haalbaar [Clemens, 2001; van Tienhoven, 1999; Voogd, 2005].

## Lokale behandeling na mastectomie

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in 2017 redactioneel aangepast.**

Hoewel sommige auteurs bij lokaal recidief na mastectomie alleen hoog gedoseerde radiotherapie geven [Aberizk, 1986; Jager, 1998; Deutsch, 1986; Hsi, 1998], is in de meeste series één of andere vorm van chirurgie voorafgegaan aan radiotherapie [Voogd, 2001; van Tienhoven, 1999; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; van der Sangen, 2003; Mora, 1996; Kamy, 1997; Willner, 1997; Nielsen, 2006]. Hiermee wordt een betere lokale controle bereikt [Schwaibold, 1991; Kurtz, 1989; Nielsen, 2006]. Verschillen in uitkomsten van deze retrospectieve studies moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd, door verschillen in patiëntenpopulaties, in uitgevoerde therapie en therapietechnieken. Bovendien blijkt in 20-40% van de gevallen het lokale recidief niet resectabel [Voogd, 2001; van Tienhoven, 1999; Schwaibold, 1991]. Zo vroeg mogelijke detectie van het lokale recidief, zo mogelijk volledige chirurgische verwijdering en hoog gedoseerde radiotherapie op het gehele mastectomiegebied lijkt de beste behandelingsresultaten te geven. Met hoog gedoseerde radiotherapie wordt hier bedoeld: in geval van microscopisch complete excisie (R0) een dosis, equivalent aan 50 Gy in 5 weken, bij niet complete (R1 of R2) of géén excisie gevolgd door een boost.

Indien een geïsoleerd lokaal recidief optreedt in het litteken of regionaal in een voorheen bestraald gebied is hoog gedoseerde radiotherapie niet mogelijk. In dat geval is laag gedoseerde herbestraling met hyperthermie de behandeling van keuze [Vernon, 1996; Jones, 2005; Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Hehr, 2001; Zagar, 2010]. Hiermee werd in een vijftal gerandomiseerde trials een significant betere lokale controle bereikt dan met herbestraling alleen [Vernon, 1996]. Een latere gerandomiseerde trial voor oppervlakkige tumoren bevestigde dit [Jones, 2005]. Ook voor deze situatie geldt dat de hoeveelheid tumor een belangrijke prognostische factor is. Er zijn aanwijzingen dat ook in deze situatie een betere lokale controle mogelijk is als het recidief eerst chirurgisch verwijderd wordt [Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Hehr, 2001; Oldenburg, 2010].

## Lokale behandeling na MST

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in 2017 redactioneel aangepast.**

De meeste literatuur over lokale recidieven na MST gaat over recidieven in de mamma [Fisher, 1991; Whelan, 1994; Elkhuizen, 2001; van der Sangen, 2006; Kurtz, 1989; Fourquet, 1989; Osborne, 1994; Haffty, 1991; Fowble, 1990; Abner, 1993; Dalberg, 1998; Galper, 2005; Osteen, 1994; Salvadori, 1999]. De meeste auteurs adviseren salvage mastectomie als behandeling van keuze, hoewel sommigen in een geselecteerde groep ook lokale reëxcisie mogelijk achten, of zelfs herbestraling [Osteen, 1994; Salvadori, 1999; Mullen, 1997]. Galper (2005) vond in een serie van 341 patiënten met een borstrecidief een significant slechtere ziektevrije en overall overleving voor de 27 patiënten wier recidief nogmaals met borstsparende chirurgie en radiotherapie was behandeld. Ook hier geldt dat de meeste series selecteren, zodat vergelijking van resultaten erg lastig is. Ook na MST is een deel (18-27%) van de lokale recidieven niet operabel [van Tienhoven, 1999; Salvadori, 1999; Mullen, 1997]. In die gevallen wordt herbestraling met hyperthermie geadviseerd, tenzij een hoge dosis radiotherapie (50 Gy op de gehele borst met boost) mogelijk is.

Indien de salvage mastectomie niet radicaal is, of andere hoogrisico kenmerken bestaan zoals lymphangitis cutis, kan ook aanvullende herbestraling plus hyperthermie worden overwogen [Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Hehr, 2001; Oldenburg, 2010].

## Lokale behandeling van regionale recidieven

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in 2017 redactioneel aangepast.**

De regionale recidieven na mastectomie of borstsparende operatie vormen een aparte, heterogene categorie. In principe is een regionaal recidief na mastectomie niet verschillend van een regionaal recidief na MST. Hieronder vallen, in afnemende frequentie, supraclaviculaire, oksel, infraclaviculaire en parasternale recidieven. Er is weinig literatuur met adviezen voor behandeling en voor zover aanwezig, betreft het series waarin lokale en regionale recidieven als een gezamenlijke groep worden beschreven [van Tienhoven, 1999; Aberizk, 1986; Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; Voogd, 2005; Perre, 1996; Jager, 1998; Hsi, 1998; Mora, 1996; Kamby, 1997; Willner, 1997; Nielsen, 2006; Salvadori, 1999]. In een serie van 42 geïsoleerde supraclaviculaire recidieven toonde radiotherapie een voordeel boven systemische behandeling [Van der Sangen, 2003]. In feite is het gevoerde beleid voor de regionale recidieven in deze series niet anders dan voor de lokale recidieven, met dien verstande dat regionale recidieven doorgaans minder vaak resectabel zijn.

In het algemeen kan dus eenzelfde advies gelden als geformuleerd voor de lokale recidieven na mastectomie. Bij recidieven in onbestraald gebied: hoog gedoseerde radiotherapie, zo mogelijk voorafgegaan door chirurgische verwijdering van het recidief. Indien in tevoren bestraald gebied: herbestraling met hyperthermie, eveneens zo mogelijk na chirurgische verwijdering.

### Conclusies:

Niveau 3	<p>Bij een geïsoleerd lokaal recidief na mastectomie in tevoren onbestraald gebied, lijkt hoog gedoseerde radiotherapie na chirurgische verwijdering van de tumor de beste salvage behandeling.</p> <p>Bij een geïsoleerd regionaal recidief na mastectomie of borstsparende chirurgie in tevoren onbestraald gebied, lijkt hoog gedoseerde radiotherapie na chirurgische verwijdering van de tumor de beste salvage behandeling.</p> <p>C [Mendenhall, 1988; Schwaibold, 1991; Jager, 1998; Mora, 1996; Kamby, 1997; Willner, 1997; Nielsen, 2006; Van der Sangen, 2003]</p>
Niveau 3	<p>Bij een geïsoleerd borstrecidief na borstsparende chirurgie geeft salvage mastectomie de beste lokale controle.</p> <p>C [Kurtz, 1989; Fourquet, 1989; Osborne, 1994; Haffty, 1991; Fowble, 1990; Abner, 1993; Dalberg, 1998; Galper, 2005]</p>
Niveau 2	<p>Bij een locoregionaal recidief borstkanker na mastectomie in eerder bestraald gebied leidt laag gedoseerde herbestraling met hyperthermie tot een betere lokale controle dan herbestraling alleen.</p> <p>A2 [Jones, 2005] B [Vernon, 1996; Zagar, 2010]</p>
Niveau 3	<p>Er zijn aanwijzingen dat bij een lokaal recidief in bestraald gebied cytoreductieve chirurgie voorafgaand aan hyperthermie met herbestraling een betere lokale controle geeft.</p> <p>C [Hehr, 2001; Kapp, 1992; van der Zee, 1999; Oldenburg, 2010]</p>

## Systemische behandeling locoregionaal recidief

### Aanbevelingen:

**Deze module is in 2017 gereviseerd.**

Bij patiënten met een oestrogeenreceptor negatief locoregionaal recidief (zonder metastasen op afstand)

kan na locoregionale behandeling aanvullende behandeling met chemotherapie overwogen worden.

Bij patiënten met een oestrogeenreceptor positief locoregionaal recidief (zonder metastasen op afstand) kan na locoregionale behandeling aanvullende behandeling met chemotherapie voorafgaande aan endocriene therapie overwogen worden in geval van ongunstige tumorkenmerken van het recidief of indien er ten tijde van de primaire diagnose geen (neo-)adjuvante chemotherapie gegeven is.

### Literatuurbespreking:

Door de positieve resultaten van adjuvante systemische behandeling na primaire locoregionale behandeling van stadium I en II borstkanker en de veelal trage groeisnelheid van borstkanker wordt een locoregionaal recidief vaak pas na jaren manifest.

In de CALOR trial is de toegevoegde waarde van adjuvante chemotherapie bij behandeling van het locoregionaal recidief uitgezocht [Aebi 2014]. Aebi randomiseerde 162 patiënten met een lokaal en/of regionaal recidief naar wel of geen aanvullende chemotherapie. Adjuvante behandeling door middel van radiotherapie, endocriene therapie en/of anti-HER2 therapie was toegestaan. De studie is wegens gebrek aan accrual vervroegd gesloten, en is geanalyseerd met 58 in plaats van de beoogde 124 events. Met betrekking tot dit onderwerp is het niet te verwachten dat er andere informatie ter beschikking komt. De studie heeft een laag risico op bias voor objectieve uitkomsten (zoals totale overleving). Door het lage aantal events is er afgewaardeerd voor imprecisie.

#### Effect op totale overleving

Na een mediane follow-up van 4,9 jaar was de totale overleving beter na chemotherapie met een van HR 0,41 (95%CI 0,19-0,89;  $p=0,024$ ). Dit bleek vooral te berusten op de (gestratificeerde) subgroep van oestrogeenreceptor negatieve tumor (58 patiënten). De patiënten met een oestrogeenreceptorpositieve tumor die chemotherapie kregen, hadden een 5-jaars totale overleving van 94% (95%CI 82-98) versus 80% (95%CI 63-90) bij patiënten met oestrogeenreceptor positieve tumoren zonder chemotherapie (HR=0,40 (95%CI 0,12-1,28)). Bij de oestrogeenreceptor-negatieve patiëntengroep was dit 79% (95%CI 55-91) versus 69% (95%CI 47-93) (HR=0,43 (95%CI 0,15-1,24)) [Aebi 2014].

#### Effect op ziektevrije overleving en recidief ziekte

Na een mediane follow up van 4,9 jaar werd een significante verbetering van de ziektevrije overleving gevonden voor de chemotherapie groep van 69% (95%CI 56-79) versus 57% (95%CI 44-67) in de niet-chemotherapie groep (HR=0,59 (95%CI 0,35-0,99)) [Aebi 2014].

De patiënten met een oestrogeenreceptor-negatieve tumor die chemotherapie kregen, hadden een significant betere 5-jaars ziektevrije overleving dan de patiënten met een oestrogeenreceptor-negatieve tumor die geen chemotherapie kregen (HR 0,32 (95%CI 0,14-0,73)). Dit verschil werd niet gerapporteerd bij de patiënten met oestrogeenreceptor positieve tumoren [Aebi 2014].

De trial van de Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) randomiseerde tamoxifen versus geen adjuvante therapie in 178 patiënten. Deze trial toonde na 11,6 jaar een verbetering in ziektevrije overleving van 6,5 jaar versus 2,7 jaar, maar geen overlevingswinst [Borner 1994, Waeber 2003]. Enkele studies onderzochten retrospectief de rol van aanvullende chemotherapie, maar vonden geen of geen significant verschil [Danoff 1983, Haylock 2000]. Op basis van de SAKK trial kan secundair adjuvante hormonale therapie worden geadviseerd [Borner 1994, Waeber 2003].

### Conclusies:

#### (GRADE)

Er is bewijs van matige kwaliteit dat chemotherapie bij patiënten met een locoregionaal recidief leidt tot verbeterde 5-jaars overleving.

*Aebi 2014*

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschil is in 5-jaars overleving bij patiënten met een oestrogeenreceptor-negatief locoregionaal recidief met of zonder chemotherapie.

*Aebi 2014*

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschil is in 5-jaars overleving bij patiënten met een oestrogeenreceptor-positief locoregionaal recidief met of zonder chemotherapie.

*Aebi 2014*

Er is bewijs van matige kwaliteit dat chemotherapie bij patiënten een locoregionaal borstkankerrecidief leidt tot verbeterde 5-jaars ziektevrije overleving.

*Aebi 2014*

Er is bewijs van matige kwaliteit dat chemotherapie bij patiënten met een oestrogeenreceptor-negatief locoregionaal recidief leidt tot hogere 5-jaars ziektevrije overleving.

*Aebi 2014*

Er is bewijs van matige kwaliteit dat dat er geen verschil is in 5-jaars ziektevrije overleving bij patiënten met een oestrogeenreceptor-positief locoregionaal recidief met of zonder chemotherapie.

*Aebi 2014*

### **Overwegingen:**

Bij patiënten met een locoregionaal recidief (zonder metastasen op afstand) kan aanvullende behandeling met chemotherapie overwogen worden na locoregionale behandeling, met name bij oestrogeenreceptor-negatieve tumoren. In deze groep werd het relatieve risico voor recidief met bijna 2/3 gereduceerd [Aebi 2014]. Patiënten met een oestrogeenreceptorpositieve tumor en een locoregionaal recidief kunnen adjuvant behandeld worden met alleen endocriene therapie [Borner, 1994, Waeber 2003]. Chemotherapie gevolgd door endocriene therapie kan bij hormoonreceptorpositieve tumoren met een locoregionaal recidief overwogen worden in geval van ongunstige tumorkenmerken van het recidief of indien er ten tijde van de primaire diagnose geen (neo)-adjuvante chemotherapie gegeven is [Aebi 2014]. In geval van locoregionale recidieven die tegelijkertijd met of na afstandsmetastasen optreden, geldt dat op basis van risico-inschatting het relatieve belang van systemische en locoregionale behandeling moet worden afgewogen. In elk geval moet voor ogen worden gehouden dat een ongecontroleerd locoregionaal recidief een grote morbiditeit met zich meebrengt en dat locoregionale behandeling in combinatie met systemische behandeling een betere kans heeft dat te voorkomen dan systemische behandeling alleen.

### **Continuïteit van zorg**

Na behandeling van het locoregionaal recidief moet de behandelaar alert zijn op vragen van de patiënt en problemen met betrekking tot de verwerking van een terugslag.

# Gemetastaseerde borstkanker

## Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Het op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom moet worden beschouwd als een niet curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is ongeveer 2 jaar [Bloom, 1962; Ellis, 2000; Hayes, 1995; Wood, 2005]. Er is echter een grote heterogeniteit in overleving; variërend van enkele maanden tot vele jaren [Falkson, 1990; Giordano, 2004; Greenberg, 1996; Hayes, 1995; Yamamoto, 1990]. Een belangrijke doelstelling bij de behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom is het handhaven of verbeteren van de kwaliteit van leven door het bestrijden of voorkomen van klachten. Door de toename in nieuwe hormonale en cytostatische behandelopties is de vijfjaars overleving van gemetastaseerde patiënten gestegen van 15% in de periode 1989-1994 naar 23% in de periode 2005-2009. Een klein aantal patiënten met hormoongevoelige tumoren of met een complete remissie na chemotherapie kan zeer langdurige en stabiele remissies tonen na systemische behandeling [Bloom, 1962; Ellis, 2000; Hayes, 1995; Wood, 2005].

## Diagnostiek

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

Bij klinische verdenking op een metastase wordt conventionele diagnostiek geadviseerd.

Na het stellen van de diagnose metastase is een volledig stadiëringsonderzoek aangewezen.

Histologische bevestiging van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom wordt geadviseerd, ook voor bepaling van hormoonreceptor en HER2 overexpressie, en ter uitsluiting van een benigne afwijking of een andere primaire tumor.

Tumormarkerbepalingen van CA27.29, of CA15.3 of CEA worden bij het ontbreken van meetbare/evalueerbare ziekte geadviseerd om het effect van de behandeling te evalueren.

## Literatuurbespreking:

Metastasering komt bij 75% van de patiënten aan het licht naar aanleiding van klachten [Rutgers, 1989]. De diagnostiek is gericht op de aard van de klachten en op de bevindingen bij lichamelijk onderzoek. Indien bij onderzoek naar aanleiding van klachten metastasen worden gedetecteerd moet een volledige stadiëring plaatsvinden (zie Preoperatieve stadiëring). Het doel hiervan is om andere en bedreigende tumorlokalisaties op te sporen, een prognose te bepalen en het effect van behandeling te evalueren. De lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte kunnen de therapiekeuze beïnvloeden.

### Beeldvormend onderzoek

Klachten van het houdings- en bewegingsapparaat

Bij 85% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar het skelet op [Wood, 2005; Ellis, 2000]. Het skelet is ook vaak de eerste localisatie van metastasen, met een voorkeur voor wervelkolom en bekken gevolgd door ribben, schedel en femur [Hamaoka, 2004].

De skeletscintigrafie is sensitief en geeft een goed overzicht van het gehele skelet en is het onderzoek van eerste keuze en wordt aangevuld met skeletfoto's van symptomatische en afwijkende gebieden. Dit kan eventueel verder uitgebreid worden met een MR onderzoek. Om riblaesies te beoordelen heeft CT de voorkeur, eventueel als onderdeel van FDG-PET-CT als volledige stadiëring geïndiceerd is.

Thoracale klachten



Intrathoracale metastasen van mammacarcinoom gaan vaak naar longen, pleura, mediastinum en luchtwegen. Ter inventarisatie wordt een X-thorax geadviseerd. CT-thorax is echter de belangrijkste modaliteit. Pleuritis carcinomatosa is bij 20% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte het eerste symptoom van metastasering, voor longmetastasen worden frequenties van 15-25% genoemd. Solitaire longlaesies blijken in ongeveer de helft van de gevallen te berusten op primair bronchuscarcinoom [Casey, 1984]. Histologische bevestiging is daarom noodzakelijk voor een adequate stadiëring en planning. Bij gedissemineerde ziekte zijn de mediastinale lymfklieren frequent aangedaan. Bij de beoordeling met CT is de afmeting het belangrijkste criterium hetgeen een beperking is van de sensitiviteit. Hier kan FDG-PET-CT daarom van aanvullende waarde zijn. Pericardiale en myocardiale metastasen komen weinig voor en worden meestal gediagnosticeerd met echocardiografie.

#### Buikklachten

Bij 40-50% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar de lever op [Wood, 2005; Ellis, 2000]. Levermetastasen zijn zelden solitair. Echografie is geschikt als screeningsmodaliteit, maar bij klinische verdenking op metastasen is CT abdomen het onderzoek van keuze. Evaluatie van het effect van systemische therapie wordt ook gedaan door middel van CT. MRI kan bijdragen aan de differentiatie van specifieke laesies [Shah, 2009].

#### Neurologische klachten

Hersenmetastasen treden bij 6-16% van patiënten met een gemetastaseerde ziekte op [Wood, 2005; Ellis, 2000]. De CT detecteert de meeste hersenmetastasen, maar MRI heeft een hogere sensitiviteit. Bij verdenking op epidurale metastasen is een MRI superieur. Tumorcellen in de liquor cerebrospinalis zijn bewijzend voor meningitis carcinomatosa, zie ook [www.oncoline.nl/hersenmetastasen](http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen).

#### Histologisch onderzoek

Bij het vermoeden van metastasen dient de diagnose (indien mogelijk) histologisch geverifieerd te worden, om gemetastaseerde ziekte te bevestigen en te karakteriseren. Hormoonreceptoren en HER2 overexpressie kan een dynamisch patroon tonen in het beloop van gemetastaseerde ziekte. Verschil in PgR, ER en HER2 receptorstatus tussen primaire tumor en metastase is beschreven in 25%, 10% respectievelijk 3% van patiënten [Thompson, 2010; Hoefnagel 2010]. Verlies van hormoonreceptoren voorspelt ongevoeligheid voor hormonale behandeling [Kuukasjarvi, 1996]. Gezien de therapeutische consequenties is actuele histologische informatie gewenst. Bij een solitaire metastase is histologische of cytologische bevestiging geïndiceerd ter uitsluiting van een andere oorzaak van de afwijking, zoals een tweede primaire tumor.

#### Laboratoriumonderzoek

Laboratoriumonderzoek wordt verricht om twee redenen:

- in geval van specifieke klachten+
- om richting te geven aan nader onderzoek en keuze van therapie.

Bepalingen zouden minimaal moeten omvatten: bloedbeeld, leverfuncties, nierfunctie, calcium en albumine. De bestaande data over tumormarkers voor vroegdiagnostiek geven onvoldoende steun voor routinematig gebruik [Harris, 2007]. De tumormarkers CA27.29, CA15.3 of CEA kunnen eventueel gebruikt worden als parameter van ziekteactiviteit wanneer er geen goede meetbare parameters zijn (zoals bij sclerotische skeletmetastasen) [ASCO, 2007]. Soms kan men aan de hand van markerstijging eerder progressie vaststellen dan met andere parameters; dit geeft echter geen overlevingsvoordeel. Zonder klinische of radiologische progressie is dit in het algemeen onvoldoende reden om het therapiebeleid te wijzigen.

Een veelbelovende nieuwe ontwikkeling is het meten van circulerende tumorcellen (CTC's) als parameter voor de respons op therapie. Het aantal CTC's bepaald voor de start van systemische therapie goor gemetastaseerd mammacarcinoom lijkt een prognostische factor. In enkele studies bleek het CTC-aantal na elke kuur een maat voor de uiteindelijke uitkomst wat betreft PFS en OS. CTC's kunnen wellicht in de nabije toekomst gebruikt worden als parameter voor therapierespons bij moeilijk te evalueren ziekte (bv alleen botmetastasen) mits voor iedereen toegankelijk, en mits gebruik wordt gemaakt van een daarvoor gevalideerde test [Liu, 2009; Nakamura, 2010; Nole, 2008; Pierga 2011; Miller, 2010].

#### Conclusies:

Niveau 3	Bij klinische verdenking op skeletmetastasen is skeletscintigrafie het onderzoek van eerste keus, aangevuld met conventionele opnamen van symptomatische en afwijkende gebieden en zo nodig MRI. C [Ellis, 2000; Frederick, 1997; Layer, 1999; Nishimura, 1999; Sheafor, 1999; Hamaoka, 2004]
Niveau 3	Bij klinische verdenking op thoracale of abdominale metastasen zijn X-thorax en echografie het onderzoek van eerste keus. Bij radiologische verdenking gevolgd door CT-thorax of CT-abdomen. C [Costelloe, 2009]
Niveau 3	Histologische bevestiging van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom is gewenst ook voor bepaling van hormoonreceptoren en HER2 overexpressie, en ter uitsluiting van een benigne afwijking of een andere primaire tumor. C [NCCN guidelines, 2010; ESMO guidelines, 2010]
Niveau 3	Bij het ontbreken van andere parameters kan met tumormarkers (CA 27.29, of CA 15.3 of CEA) het effect van systeemtherapie geëvalueerd worden. C [ASCO guidelines, 2007]

**Overwegingen:**

Vrijwel overal heeft de introductie van de FDG-PET-CT het conventionele stadiëringsonderzoek vervangen. Er is echter nog geen duidelijke strategie ontwikkeld hoe om te gaan met aspecifieke mogelijk fout-positieve bevindingen. Zie ook FDG-PET-CT bij PA-bevestigd mammacarcinoom.

## Systemische therapie

**Literatuurbespreking:**

Deze module is onderverdeeld in de onderdelen:

- Chemotherapie
- Endocriene therapie
- Doelgerichte therapie

## Chemotherapie

**Aanbevelingen:**

**Deze module is in revisie.**

Chemotherapie is de behandeling van keuze indien:

- de hormoonreceptoren negatief zijn;
- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- de ziekte snel progressief is;
- uitgebreide en snelgroeïende viscerale metastasen zijn opgetreden (long, lever, lymfangitis);
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is.

Anthracycline bevattende schema's verdienen de voorkeur als primaire behandeling.

Bij anthracycline voorbehandeling is liposomaal doxorubicine te overwegen.

Volgorde lijnen van chemotherapie

Na progressie onder eerstelijns chemotherapie is geen optimale keuze voor de volgorde van volgende lijnen chemotherapie aan te geven. De keus tussen een combinatie van cytostatica, danwel sequentiële toediening dient te worden gemaakt op grond van de remissiekans, de toxiciteit en de kwaliteit van leven.

Dosisescalatie dient niet buiten studieverband te worden toegepast.

### Literatuurbespreking:

Chemotherapie is de behandeling van keuze indien:

- de hormoonreceptoren negatief zijn;
- hormonale therapie niet meer effectief lijkt te zijn;
- de ziekte snel progressief is;
- uitgebreide en snelgroeïende viscerale metastasen zijn opgetreden, (long, lever, lymfangitis);
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmerg metastasering aanwezig is.

Bij chemotherapie is de kans op respons even groot als bij hormonale therapie, maar er wordt vaak sneller effect gezien. Indien het mammacarcinoom meer dan 6-12 maanden na beëindiging van adjuvante chemotherapie recidiveert, kan dezelfde combinatie worden overwogen met redelijke kans op respons, afhankelijk van het gebruikte schema (cave cumulatieve dosis anthracyclines: doxorubicine 450 mg/m<sup>2</sup> en epirubicine 900 mg/m<sup>2</sup>), mede afhankelijk van leeftijd en comorbiditeit. Bij een recidief binnen deze periode is het raadzaam een ander schema toe te passen. Voor patiënten met een tumor met HER2 overexpressie: zie Doelgerichte therapie.

Anthracyclines en taxanen, combinaties en volgorde

De kans op een respons met de standaard chemotherapieschema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% met een mediane responsduur van 8-12 maanden [Bontenbal, 1998]. Eerstelijns chemotherapie kan bestaan uit een anthracycline bevattend schema (FAC, FEC, AC, EC etc.) of taxanen (paclitaxel/docetaxel). In de meeste studies is de responskans groter en de responsduur en tijd tot progressie langer bij gebruik van anthracycline bevattende schema's ten opzichte van bijvoorbeeld CMF chemotherapie [Bontenbal, 1998]. Echter, slechts in enkele studies wordt een overlevingsvoordeel van anthracycline bevattende chemotherapie gezien ten opzichte van CMF [Fossati, 1998]. Er zijn negen studies die een anthracycline + taxaan bevattende combinatie vergeleken met een standaard anthracycline bevattend schema, FEC of FAC, AC of EC [Biganzoli, 2002; Bontenbal, 2005; Jassem, 2001; Langley, 2005; Luck, 2000; Mackey, 2002; Nabholtz, 2003; Sledge, 2003; Tubiana-Hulin, 2003]. De anthracycline/paclitaxel combinaties (vijf studies) zijn minstens zo effectief als de standaard anthracycline bevattende schema's, met een trend tot hogere respons percentages in de anthracycline/paclitaxel arm van de studies. In één studie is er een significante verbetering in de tijd tot progressie en de overleving voor de anthracycline/paclitaxel combinatie [Biganzoli, 2002; Jassem, 2001; Langley, 2005; Luck, 2000; Sledge, 2003]. Uit de 4 studies waarin een anthracycline/docetaxel schema vergeleken is met standaard, anthracycline-bevattende chemotherapie blijkt, dat de combinatie anthracycline/docetaxel in alle studies leidt tot significant hogere responspercentages en in drie studies ook tot een langere ziektevrije overleving. De overleving is in twee studies langer met de anthracycline/docetaxel combinatie [Bontenbal, 2005; Mackey, 2002; Nabholtz, 2003; Tubiana-Hulin, 2003]. De combinatie anthracycline/docetaxel is derhalve effectief, maar het verschil in neutropene koorts met standaardkuren (20-30% vs. 2-10%) maakt een dergelijk schema niet toepasbaar zonder ondersteuning met groeifactoren. Slechts in enkele gerandomiseerde studies is sequentiële behandeling met een anthracycline en een

taxaan vergeleken met een combinatie van beide middelen [Conte, 2004]. Ondanks hogere respons percentages en een langere ziektevrije overleving met combinatie- therapie in één studie was er geen verschil in overleving. De meta-analyses m.b.t. de effectiviteit van de anthracycline/taxaan combinaties versus standaard chemotherapie schema's laten zien dat deze combinaties wel een langere progressievrije overleving bewerkstelligen, maar geen toename in totale overleving [Gheri, 2005; Seidman, 2004; Piccart-Gebhart, 2007]. Er zijn inmiddels ook studies met liposomaal doxorubicine in de eerste lijn [GEBU, 2010].

Capecitabine is een effectief middel gebleken na voorbehandeling met anthracyclines en taxanen [Ershler, 2006]. Combinatie met docetaxel leidde tot een langere PFS en OS dan met capecitabine alleen [O'Shaughnessy, 2002]. Deze combinatie wordt momenteel vergeleken met sequentiële toepassing van beide middelen (NCT00415285). Docetaxel in combinatie met capecitabine was effectiever dan docetaxel met epirubicine, met een PFS van 12 vs. 7 maanden, mediane overleving 37 vs. 27 maanden [Bachelot, 2009]. Echter, een combinatie van capecitabine met gemcitabine bleek even effectief als maar minder toxisch dan capecitabine met docetaxel [Chan, 2009].

#### Samenvattend:

- Anthracyclines en taxanen zijn de meest effectieve middelen bij gemetastaseerd mamma carcinoom.
- Bij de keuze van eerste- en tweedelijns chemotherapie moet rekening worden gehouden met eerdere adjuvante therapie (tijdsinterval, cumulatieve dosis anthracyclines), de noodzaak voor hoge responskans en langere responsduur versus meer toxiciteit (combinatie versus sequentiële behandeling).
- Meerdere studies hebben laten zien dat een wekelijks schema paclitaxel effectiever is dan driewekelijks toediening, [Jones, 2005; Piccart-Gebhart, 2007; Sparano, 2007; Taberero, 2004] terwijl een driewekelijks schema van docetaxel juist effectiever blijkt dan een wekelijks regime [Jones, 2005; Sparano, 2007].

#### Volgende lijnen van chemotherapie

##### *Keuze van behandelingschema, volgorde van behandeling, combinatie of sequentieel*

Patiënten die al eerder behandeld zijn met een anthracycline/taxaan komen bij progressie na eerdere respons in aanmerking voor hernieuwde behandeling, afhankelijk van de conditie van de patiënt (performance status), behandelwens, leeftijd en comorbiditeit. Er bestaat weinig tot geen vergelijkend onderzoek tussen eigentijdse alternatieven zoals capecitabine [O'Shaughnessy, 2002; Seidman, 2002; Ershler, 2006], vinorelbine [Kerbrat, 2007; Ejlertsen, 2004], gemcitabine [Chan, 2005; Martin, 2007], (gepegyleerd) liposomaal doxorubicine (PLD) [Keller, 2004; O'Brien, 2004; Sparano, 2007; GEBU, 2010] of mitoxantrone [Namer, 2001]. Een optimale keuze of volgorde is derhalve niet aan te geven. De responspercentages en de duur van de respons op deze middelen na voorbehandeling zijn meestal beperkt [Seidman, 2002]. Vaak wordt in de derde lijn (na anthracycline en taxaan) gekozen voor capecitabine. Bij het bereiken van remissie of stabiele situatie kan de behandeling na de eerste 6 kuren worden voortgezet, mits de kwaliteit van leven niet ernstig negatief wordt beïnvloed. Meestal zullen echter niet meer dan 6-9 kuren worden gegeven. De overlevingswinst van een combinatie is bovendien zelden vergeleken met sequentiële toepassing van dezelfde middelen, wat meestal resulteert in minder bijwerkingen met een betere kwaliteit van leven [Carrick, 2005; Jones, 2006; Miles, 2002; Ershler, 2006]. Pleuravocht of ascites kunnen vertraagde excretie van methotrexaat veroorzaken door ophoping van dit middel in deze derde ruimte met toename van mucositis en myelotoxiciteit.

#### Conclusies:

Niveau 3	<p>De kans op een respons met de standaard chemotherapie schema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% met een mediane responsduur van 8-12 maanden.</p> <p>Bij gebruik van anthracycline bevattende schema's ten opzichte van bijvoorbeeld CMF is de responskans groter, de responsduur is langer en de tijd tot progressie langer.</p> <p>B [Bontenbal, 1998]</p>
----------	---

Niveau 1	<p>Taxoïden zijn minder effectief dan een adequaat gedoseerd anthracycline.</p> <p>Toevoegen van een taxoïd aan anthracycline bevattende therapie verlengt wel het progressievrije interval, maar niet de overleving.</p> <p>A1 [Gherzi, 2005; Piccart-Gebhart, 2007]</p>
Niveau 3	<p>Capecitabine is een effectief middel gebleken na voorbehandeling met anthracyclines en taxanen.</p> <p>C [Ershler, 2006]</p>
Niveau 1	<p>Combinatie van twee cytostatica geeft een hogere responskans en langer progressievrij interval dan sequentiële behandeling, maar ook meer bijwerkingen. Toevoeging van een derde middel levert geen overlevingswinst op, wel meer toxiciteit.</p> <p>A1 [Carrick, 2005; Jones, 2006]</p>

## Endocriene therapie

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

Patiënten met een gemetastaseerd ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. De keuze van de hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van patiënte en het toxiciteitsprofiel van de therapie (zie onderstaand schema).

Bij snelle progressie, en vooral bij viscerale metastasen, verdient behandeling met chemotherapie de voorkeur.

Schema hormonale therapie

Hormonale lijn	Therapie	
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal
1	Inductie postmenopauzale status (bij LHRH liefst combineren met tamoxifen)	A: Niet-steroïdale aromataseremmers B: Steroïdale aromataseremmers**
2	Als bij postmenopauzale patiënten	Anti-oestrogenen
3*	Indien een postmenopauzale status is bereikt, is combinatie/ behandeling met aromataseremmers mogelijk	A: Steroïdale aromataseremmers** B: Niet-steroïdale aromataseremmers Progesteragen Fulvestrant (500 mg per 4 weken)

\* Er zijn onvoldoende gegevens over de optimale volgorde van hormonale interventie in de derde lijn. In uitzonderlijke situaties kan nog overwogen worden in laatste instantie farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen te geven.

\*\* Er zijn geen studies die superioriteit voor steroïdale versus niet-steroïdale aromataseremmers hebben aangetoond.

**Literatuurbespreking:**

Patiënten met een gemetastaseerd ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. De clinical benefit (aantal patiënten met respons + stabiele ziekte) op eerstelijns hormonale therapie varieert van ongeveer 50% bij ER+/PgR- tumoren tot ongeveer 70% bij ER+/PgR+ tumoren [Clark, 1988]. De mediane duur van de clinical benefit is 12-18 maanden, maar kan zeer variabel zijn [Clark, 1988]. De reactie op hormonale therapie treedt soms langzaam op, een observatieperiode van 3 maanden of langer kan nodig zijn om regressie waar te nemen [Muss, 1994]. Patiënten met snelle progressie van de ziekte dan wel met uitgebreide viscerale metastasen worden mede daarom meestal primair behandeld met chemotherapie. De keuze van hormonale therapie hangt af van de menopauzale status van patiënt, het toxiciteitsprofiel van de medicamenten en het interval na adjuvante hormonale therapie [Falkson, 1991; Dickson, 2000]. De kans op een respons is voor alle hormonale behandelingen ongeveer gelijk. Tweedelijns hormoonbehandeling komt in aanmerking als er een respons of stabilisatie op eerstelijns endocriene therapie na progressie is opgetreden. De kans op respons neemt echter bij elke volgende lijn met ongeveer 50% af [Klijn, 2001]. Ook na chemotherapie kan hormonale therapie als consolidatie worden overwogen. De aanbevolen volgorde van hormonale manipulatie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom is in onderstaand schema samengevat. Fase III studies tonen dat de aromataseremmers anastrozol, letrozol en exemestaan als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten meerwaarde hebben in vergelijking met tamoxifen [Bonnetterre, 2000; Mouridsen, 2001; Nabholz, 2000; Paridaens, 2004]. Deze meerwaarde bestaat uit een hogere responskans, een langere tijd tot progressie en langere tijd van overleven en minder trombo-embolische complicaties. Deze meerwaarde is een reden om aromataseremmers te adviseren als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten [Lonning, 2000; Mauri, 2006]. Na falen van een niet-steroïdale aromataseremmer kan soms een respons optreden met de steroïdale aromataseremmer exemestaan [Paridaens, 2004]. Het anti-oestrogeen fulvestrant bleek in een dosering van 250 mg i.m./4 weken in een gerandomiseerde studie vrijwel even effectief als tamoxifen in de eerste lijn en als anastrozol in de tweede lijn [Gibson, 2007; Howell, 2004]. Ook toont dit middel activiteit in de derde of vierde lijn [Osborne, 2002]. Inmiddels blijkt met een hogere dosering (500mg) en oplaadschema een significant langere tijd tot progressie te kunnen worden bereikt ten opzichte van de eerdere standaarddosering van 250 mg [Di Leo, 2010]. De plaats ten opzichte van progestativa is nog niet goed duidelijk.

**Conclusies:**

Niveau 1	Bij premenopauzale patiënten met een gemetastaseerd, hormoonreceptorpositief mammacarcinoom geeft de combinatie tamoxifen met LHRH in de eerste lijn een langere ziektevrije overleving dan behandeling met een van beide middelen alleen.  A1 [Klijn, 2001]
Niveau 1	Bij postmenopauzale patiënten met een gemetastaseerd, hormoonreceptorpositief mammacarcinoom geven aromataseremmers (steroïdale en niet-steroïdale) in de eerste lijn een hoger remissiepercentage en een langere ziektevrije overleving dan tamoxifen.  A2 [Bonnetterre, 2000; Mauri, 2006; Mouridsen, 2001; Nabholz, 2000; Paridaens, 2004]

**Doelgerichte therapie****Aanbevelingen:**

**Deze module is in revisie.**

Voor patiënten met een HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom, die al anthracycline bevattende therapie hebben gehad, heeft de combinatie van trastuzumab met vinorelbine of een taxaan (zowel

paclitaxel als docetaxel) als eerstelijns therapie de voorkeur.

Voor patiënten met een HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom, die trastuzumab resistentie ontwikkelen, heeft het voortzetten van HER2 blokkade bij vervolgbehandelingen de voorkeur boven een vervolgbehandeling zonder HER2 blokkade.

Bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met zowel hormoonreceptor- als HER2 overexpressie, heeft de combinatie van HER2 blokkade met hormonale therapie de voorkeur boven hormonale behandeling alleen.

Wanneer gekozen wordt voor wekelijks paclitaxel als eerstelijns behandeling is het zinvol om bevacizumab hieraan toe te voegen.

### Literatuurbespreking:

#### HER2 blokkade

10-15% van de mammacarcinomen toont overexpressie van het HER2 [Baselga, 2000]. Deze patiënten komen in aanmerking voor behandeling met trastuzumab. Behandeling met trastuzumab monotherapie resulteerde in fase II studies bij 10-20% van de intensief voorbehandelde patiënten in een objectieve respons, met een responsduur van ongeveer 9 maanden [Cobleigh, 1999; Estrevez, 2003]. In de studie van Vogel (2002) werd trastuzumab monotherapie gegeven als eerstelijns behandeling. De kans op een respons was in deze studie ongeveer 35% met een mediane responsduur van meer dan 12 maanden. Op grond van fase II studies lijkt trastuzumab bovendien de effectiviteit van diverse cytostatica te verhogen [Burstein, 2001; Marty, 2005; Slamon, 2001]. Combinaties van trastuzumab met paclitaxel, doxorubicine en docetaxel toonden een langere (progressievrije) overleving in gerandomiseerde fase II/III studies [Slamon, 2001; Chan, 2007; Geyer, 2006]. Patiënten met HER2 overexpressie komen in aanmerking voor behandeling met trastuzumab, bij voorkeur in combinatie met chemotherapie. Patiënten die al anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie hebben gehad, komen in aanmerking voor een combinatie van een taxaan of vinorelbine met trastuzumab. Combinatie met anthracyclines dient vermeden te worden vanwege de verhoogde kans op cardiotoxiciteit. Combinatie met liposomaal doxorubicine lijkt echter wel goed mogelijk [Sparano, 2007].

Combinatie van trastuzumab met andere cytostatica zoals vinorelbine lijkt eveneens effectiever dan behandeling met deze middelen alleen [Bartsch, 2007; Chan, 2007]. Behandeling met trastuzumab monotherapie wordt niet aangeraden, maar wel kan de behandeling na voltooiën van de cytostatische kuren worden voortgezet. Als resistentie tegen trastuzumab is opgetreden, is het voortzetten van trastuzumab bij volgende behandellijnen effectiever, zo blijkt uit twee gerandomiseerde fase III studies [von Minckwitz, 2009; Blackwell, 2010]. De combinatie van capecitabine met trastuzumab verbeterde de responsekans en tijd tot progressie, in vergelijking met capecitabine alleen (respectievelijk 48% vs. 27%;  $p=0,011$ ; 8,2 vs. 5,6 maanden,  $p=0,034$ ) [von Minckwitz, 2009]. Combinatie van trastuzumab met lapatinib verbeterde de clinical benefit en progressie vrije overleving in vergelijking met lapatinib alleen (respectievelijk 24,7% vs. 12,4%;  $p=0,01$ ; HR 0,73;  $p=0,008$ ) [Blackwell, 2010]. Meerdere retrospectieve analyses ondersteunen deze bevinding [Fountzilas, 2003; Tripathy, 2004; Gelmon, 2004]. Ziekteprogressie tijdens behandeling met trastuzumab uit zich regelmatig door metastasen in het centraal zenuwstelsel, maar een gunstig effect van screening met een MRI-cerebrum of profylactische schedelbestraling is niet aangetoond. Lapatinib heeft hierop mogelijk een preventief effect [Geyer, 2006].

De combinatie van trastuzumab met hormonale therapie werd onderzocht in de TanDEM studie [Kaufman, 2009]. Hierbij werden 207 postmenopauzale vrouwen met zowel hormoonreceptor positief als HER2 positief gemetastaseerd mammacarcinoom gerandomiseerd voor anastrozol met of zonder trastuzumab. De responskans, progressievrije overleving en clinical benefit verbeterden met de combinatie (respectievelijk 20,3% vs. 6,8%,  $p=0,018$ ; 4,8 vs. 2,4 maanden,  $p=0,0016$  en 42,7 vs. 27,9%,  $p=0,026$ ). Combinatie van letrozol met lapatinib liet een vergelijkbare verbeteringen zien [Johnston, 2009]. Daarom is de toevoeging van HER2 blokkade bij patiënten met een indicatie voor hormonale therapie van meerwaarde en kan overwogen worden bij patiënten bij wie het klinisch gedrag van de tumor agressief is terwijl chemotherapie niet de eerste keuze is.

De cardiotoxiciteit van trastuzumab is meestal reversibel met conservatieve maatregelen. Herintroductie

van trastuzumab bij patiënten, na een onderbreking in verband met (a)symptomatische cardiotoxiciteit, was in 62%-88% van de patiënten uitvoerbaar, zonder dat opnieuw verslechtering van de LVEF optrad [Guarneri, 2006; Ewer, 2005]. Indien dit wel het geval was, bleek in 50% van de patiënten voortzetting van de trastuzumab alsnog mogelijk te zijn, omdat de LVEF zich op een lager niveau stabiliseerde [Ewer, 2005]. Deze gegevens ondersteunen het langdurig gebruik van trastuzumab waarvan de gunstige effecten opwegen tegen beheersbare (cardio)toxiciteit.

HER2 blokkade middels lapatinib kan worden toegepast bij patiënten die resistent zijn geworden voor trastuzumab. In combinatie met capecitabine verlengt het de tijd tot progressie met enkele maanden [Blackwell, 2010; Geyer, 2006]. In deze studie traden symptomatische hersenmetastasen minder vaak op in de met lapatinib behandelde onderzoeksarm.

#### Bevacizumab

Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam, gericht tegen de circulerende vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Hierdoor wordt de binding van VEGF aan de op het oppervlak van endotheelcellen aanwezige VEGFR-1 (Flt-1) en VEGFR-2 (KDR) receptoren belemmerd. De verminderde activiteit van VEGF belemmert de nieuwvorming van bloedvaten in tumoren, waardoor de tumorgroei wordt vertraagd.

In drie fase III studies is de waarde van toevoeging van bevacizumab aan eerstelijns chemotherapie bij patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom onderzocht. In de E2100 studie van Miller (2007) werd bevacizumab toegevoegd aan een wekelijks schema met paclitaxel als eerstelijns behandeling. De mediane progressievrije overleving van patiënten behandeld met bevacizumab en paclitaxel bedroeg respectievelijk 11,8 maanden, vs. 5,9 maanden voor paclitaxel alleen (HR 0,60;  $p < 0,0001$ ). Bij een mediane vervolgdur van 22,6 maanden bedroeg de mediane overleving 26,7 vs. 25,2 maanden (HR 0,88; 95%CI 0,66-1,03;  $p = 0,137$ ). Na één jaar was 82,3% van de patiënten nog in leven tegen 73,8% ( $p = 0,007$ ). In de AVADO studie werd bevacizumab toegevoegd aan een driewekelijks schema van docetaxel in eerste lijn. In de RIBBON 1 studie werd de combinatie van bevacizumab met capecitabine, anthracycline-bevattende chemotherapie of een taxaan (anders dan paclitaxel) vergeleken met alleen chemotherapie. In beide studies werd een significante verbetering van respons rate en een toename van 1 tot 2,9 maanden in progressievrije overleving gevonden, maar was er geen verlenging van de algehele overleving [Miles, 2010; Robert, 2011]. Bevacizumab in combinatie met wekelijks paclitaxel als eerstelijns chemotherapie heeft dus meerwaarde, en is door de EMA voor deze indicatie geregistreerd.

Bevacizumab is in combinatie met capecitabine aanvankelijk onderzocht als tweede- of derdelijns therapie bij patiënten met gemetastaseerde mammacarcinoom [Miller, 2005]. De combinatie werd vergeleken met capecitabine alleen. Hoewel combinatietherapie werkzamer was dan capecitabine alleen (respons rate 20 vs. 9%) resulteerde dit niet in een significante verlenging van de progressievrije (4,9 vs. 4,2 maanden) of algehele overleving (15,1 vs. 14,5 maanden). Toevoeging van bevacizumab aan tweedelijns chemotherapie bestaande uit een taxaan, gemcitabine, capecitabine of vinorelbine in de RIBBON-2 studie gaf weinig extra bijwerkingen en resulteerde in een verlenging van de progressievrije overleving van 5,1 naar 7,2 maanden [O'Shaughnessy, 2008]. De waarde van bevacizumab in tweede of latere lijn is nog onduidelijk.

#### Conclusies:

Niveau 1	Bij patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met overexpressie van HER2 blijkt de combinatie van trastuzumab met een anthracycline of een taxaan (zowel paclitaxel als docetaxel) als eerstelijns therapie effectiever dan monotherapie.  A2 [Chan, 2007; Marty, 2005; Slamon, 2001]
----------	---

Niveau 1	Toevoegen van trastuzumab aan taxanen of vinorelbine bevattende chemotherapie in de eerste lijn vergroot de kans op remissie en verlengt het progressievrije interval en de overleving bij patiënten met HER2 positieve tumoren.  A2 [Chan, 2007; Marty, 2005; Slamon, 2001]
----------	--



Niveau 1	Bij het ontwikkelen van trastuzumab resistentie, is het voortzetten van HER2 blokkade in combinatie met de vervolghandeling effectiever dan een vervolghandeling zonder HER2 blokkade. A2 [von Minckwitz, 2009; Blackwell, 2010]
Niveau 1	Toevoegen van HER2 blokkade aan hormonale therapie verbetert de response, de progressievrije overleving en clinical benefit bij patiënten met een hormoonreceptor- en HER2 positieve tumor. A2 [Kaufman, 2009; Johnston, 2009]
Niveau 3	Toevoeging van bevacizumab aan wekelijks paclitaxel in de eerste lijn is effectiever dan behandeling met paclitaxel alleen. Bevacizumab verlengt de progressievrije overleving tegen een toename van bijwerkingen; er is geen toename in overleving. B [Miller, 2007]

## Evaluatie therapierespons

**Literatuurbespreking:**  
Deze module is in ontwikkeling.

## Behandeling bij comorbiditeit

**Literatuurbespreking:**  
Deze module is in revisie.

Vooraf bij cytostatische behandeling van oudere patiënten moet rekening worden gehouden met verminderde orgaanfunctie. Gestoorde leverfuncties geven problemen met de afbraak en uitscheiding van taxanen, anthracyclines, vinorelbine en gemcitabine. Bij verhoogd bilirubine is zeker dosisreductie aangewezen. Het is nog steeds controversieel of ook voor cyclofosfamide dosisaanpassing noodzakelijk is. Verminderde nierfunctie (hetgeen bij ouderen ook bij een normale serum creatinine waarde het geval kan zijn) kan problemen geven bij toediening van methotrexaat en capecitabine. De cardiotoxiciteit van anthracyclines kan worden versterkt door de leeftijd, voorgaande bestraling, diabetes, hypertensie en voorgaande behandeling [Mary, 2007; Ryberg, 2007]. De maximale tolereerbare dosis van epirubicine lijkt in deze categorie patiënten dan ook lager te zijn dan de gebruikelijke cumulatieve dosis van 900 mg/m<sup>2</sup>.

### Conclusies:

Niveau 2	Behandeling van patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom en comorbiditeit is complex: cardiotoxiciteit van anthracyclines, de leeftijd, voorgaande bestraling, diabetes, hypertensie, gestoorde orgaanfunctie, co-medicatie en voorgaande behandeling kunnen hierin een belangrijke rol spelen. B [Mary, 2007; Ryberg, 2007]
----------	--

## Hereditaire borstkanker

### Literatuurbespreking: Deze module is in revisie.

Bij dragers van een BRCA1/2 mutatie lijken remmers van DNA excisie repair, de zogenaamde PARP (poly(ADP-ribose) polymerase) remmers effectief te zijn, maar de gebruikte middelen iniparib en olaparib zijn nog niet voor deze indicatie geregistreerd [O'Shaughnessy, 2010]. Vooralnog zijn dezelfde palliatieve behandelingschema's op deze groep van toepassing.

## Chirurgie en radiotherapie

### Aanbevelingen: Deze module is in revisie.

Bij (pijn-) klachten op basis van metastasering dient altijd palliatieve kortdurende radiotherapie overwogen te worden. Dit geldt voor metastasen in bijvoorbeeld hersenen, lymfklieren, huid/subcutis en skelet. Bij klachten van de primaire tumor in de mamma kan locale radiotherapie overwogen worden.

Kortdurende palliatieve radiotherapie kan in principe herhaald worden bij terugkeer van klachten.

Ter bestrijding van pijnklachten veroorzaakt door skeletmetastasen heeft het geven van een eenmalige dosis van 8 Gy de voorkeur. Bij uitgebreide osteolyse of dreigende fracturering, heeft een gefractioneerd schema de voorkeur tot 20-30 Gy. Bij lange pijpbeenderen dient altijd een stabiliserende osteosynthese overwogen te worden.

Bij beperkte intracerebrale metastasering (1-3 metastasen, diameter < 4 cm) dient stereotactische bestraling overwogen te worden in plaats van bestraling van de gehele hersenen.

Spoedradiotherapie (binnen 24 uur na diagnose) is geïndiceerd bij aangetoonde epidurale myelum/caudacompressie op de MRI ter voorkoming van progressie en het irreversibel worden van de neurologische klachten. Radiotherapie kan leiden tot functioneel herstel.

Bij patiënten met wervelmetastasen en een goede prognose moet de combinatie met neurochirurgisch / orthopedisch ingrijpen overwogen worden. Indien de patiënt niet in aanmerking komt voor een operatie, dient een hogere totaaldosis overwogen te worden (30 Gy), ter voorkoming van recidief klachten.

### Literatuurbespreking:

Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van klachten veroorzaakt door metastasen van het mammacarcinoom. Hierbij kunnen zowel eenmalige als meer gefractioneerde bestralingen effectief zijn in het verminderen of voorkomen van klachten. Palliatieve radiotherapie van de primaire tumor in de mamma kan bij (dreigende) ulceratie overwogen worden. In enkele gevallen is palliatieve chirurgie aangewezen.

De belangrijkste indicaties voor palliatieve radiotherapie en/of chirurgie zijn:

Pijnlijke skeletmetastasen of (dreigende) pathologische fracturen

Bij pijnlijke metastasen in het bot is radiotherapie een effectieve behandelmodaliteit; het merendeel van de patiënten ondervindt een significante afname van de pijn en bij 33-50% verdwijnt de pijn zelfs volledig [Chow, 2007; van der Linden, 2004]. In de meeste gevallen, ook bij patiënten met een verwachte betere prognose [van der Linden, 2006], kan volstaan worden met een eenmalige bestraling (8 Gy), die na verloop van tijd, indien nodig, herhaald kan worden [Sze, 2004]. Bij uitgebreide osteolytische laesies in lange pijpbeenderen met kans op een pathologische fractuur [van der Linden, 2003] of bij wervelmetastasen met myelumbedreiging zonder neurologische klachten wordt over het algemeen gekozen voor een hogere

dosis in een gefractioneerd schema. Hierbij is het doel van de behandeling behalve pijnreductie ook inductie van remineralisatie ter versteviging van het bot [Koswig, 1999]. Bij dreigende pathologische fracturen in lange pijpbeenderen moet overigens, gezien de morbiditeit van het optreden van een spontane fractuur eerst een profylactisch chirurgisch stabiliserende ingreep overwogen worden. Indien er al een fractuur is opgetreden, volgt eerst chirurgische stabilisatie, gecombineerd met postoperatieve radiotherapie ter voorkoming van luxatie van het osteosynthese materiaal door lokale tumorprogressie [Townsend, 1995]. Bij door osteolytische metastasen ingezakte wervels kan ook een vertebroplastiek overwogen worden ter versteviging van de wervel [Mendel, 2009]. Bij progressieve hersenzenuwuitval veroorzaakt door ossale schedelbasismetastasen is spoed radiotherapie geïndiceerd om irreversibele uitval te voorkomen.

#### Epidurale myelum- of caudacompressie bij spinale metastasen

Bij patiënten met neurologische klachten ten gevolge van myelum- of caudacompressie is haast geboden gezien de toegenomen kans op irreversibele neurologische uitval bij langer wachten. Het functieherstel kan in sommige gevallen aanzienlijk gunstiger zijn na spoed neurochirurgisch ingrijpen gevolgd door radiotherapie, dan na radiotherapie alleen [Patchell, 2005]. Echter, er dient in dat geval sprake te zijn van wervelmetastasen op hooguit enkele niveaus, een goede conditie, een redelijke levensverwachting, beperkte ziekteactiviteit elders en een leeftijd jonger dan 65 jaar [Chi, 2009]. Het grootste deel van de patiënten komt hierdoor niet in aanmerking voor een operatie. Radiotherapie dient bij voorkeur zo snel mogelijk gegeven te worden omdat het behandelresultaat sterk afhankelijk is van de neurologische restfunctie en van de snelheid van het ontstaan van de neurologische klachten [Rades 2002]. Indien de patiënt nog ambuland is, maar progressieve uitval heeft, kan spoed radiotherapie (binnen 24 uur) leiden tot herstel of stabilisatie van de neurologische uitvalsverschijnselen. Bij langer bestaande stabiele neurologische klachten is er geen directe haast. Bij reeds opgetreden paraplegie zal een groot deel van de patiënten bedlegerig blijven [Rades, 2006]. Bij neurologische klachten is het van belang zo snel mogelijk te starten met hoog gedoseerde orale/iv dexamethason om compressie van de oedeemcomponent teniet te doen. Kortdurende radiotherapie (1-2x8 Gy, of 5x4 Gy) is de behandeling van keuze bij patiënten met een matige prognose (< 1 jaar) [Maranzano, 2009]. Bij een betere prognose en beperkte ziekteactiviteit elders dient een hogere dosis, bijvoorbeeld 30 Gy in 10 fracties, overwogen te worden [Rades, 2010].

Zie voor verdere overwegingen de landelijke Richtlijn Spinale epidurale metastasen op <http://oncoline.nl/spinale-epidurale-metastasen>.

#### Hersenmetastasen

Hersenmetastasen veroorzaken vaak ernstige neurologische symptomen die de kwaliteit van leven sterk kunnen doen afnemen. Na het stellen van de diagnose wordt gestart met Dexamethason waardoor het tumorgeïnduceerde oedeem en daarmee de hersendruk verminderen. Doel van bestraling is afname of stabilisatie van de metastasen en van de neurologische uitvalsverschijnselen, vermindering van dexamethason-afhankelijkheid en een beperkte overlevingswinst [Bezjak, 2002, Tsao, 2005]. Een bruikbare methode voor het inschatten van de prognose en daarmee de waarde van palliatieve radiotherapie is de GPA classificatie [Sperduto, 2011].

In een klein percentage van de patiënten is er sprake van een solitaire hersenmetastase. Intensievere lokale behandeling kan leiden tot een significante verbetering van de overleving. Hierbij kan overwogen worden om een metastasectomie te verrichten. Bij patiënten met 1 tot 3 metastasen, een diameter van < 4 cm, die verder weinig ziekteactiviteit hebben, is stereotactische bestraling een goed alternatief voor chirurgie [Akyurek, 2007; Rades, 2007; Kocher, 2011]. Indien in een later stadium recidief metastasen optreden kan nog aanvullende stereotactie of totale hersenbestraling gegeven worden [Chang, 2009].

Zie voor verdere overwegingen de landelijke Richtlijn Hersenmetastasen op <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>.

#### Meningitis carcinomatosa

Bij neurologische uitvalsverschijnselen door tumordeposities in de meningen kan de behandeling bestaan uit radiotherapie op locaties die klinisch bedreigende verschijnselen veroorzaken. Meestal betreft dit de gehele hersenen tot en met de schedelbasis, soms ook het gehele myelum en/of cauda equina. Aangezien de bloed-hersenbarriere bij een meningitis carcinomatosa veelal niet functioneert kan systemische therapie ook effectief zijn. Dit is mede afhankelijk van de conditie van de patiënt en eventuele ziekteactiviteit elders bepaalt mede voor welke modaliteit word gekozen.

Zie voor verdere overwegingen de landelijke Richtlijn Leptomeningeale metastasen op <http://www.oncoline.nl/leptomeningeale-metastasen>.

Progressief, ulcererend en/of bloedend mammacarcinoom of lymfkliermetastasen  
Radiotherapie heeft een gunstige invloed op lokaal progressieve, ulcererende en/of bloedende primaire tumoren of op metastasen in huid, subcutis of lymfklieren. Een eenmalige dosis van 6 Gy of 20 Gy in 5 fracties kan een goed pijnstillend en/of hemostatisch effect hebben. Bij grote en/of ulcererende laesies zal, afhankelijk van de conditie van de patiënt, gekozen worden voor een hoger gedoseerd gefractioneerd bestralingsschema. Een combinatie van hyperthermie en lokale radiotherapie kan overwogen worden bij patiënten die al eerder tot een hoge dosis bestraald zijn [Zagar, 2010].

#### Tumorinfiltratie van de plexus brachialis

Tumorinfiltratie van de plexus brachialis is meestal het gevolg van periclavculaire lymfkliermetastasering. Vroegtijdige diagnostiek is van belang om ernstige, chronische pijnklachten en neurologische uitval met verlies van arm/schouderfunctie te voorkomen. Hooggedoseerde radiotherapie biedt een deel van de patiënten goede palliatie van de pijn en voorkomt (verdere) neurologische uitval.

#### Orbita- en intraoculaire metastasen

Zowel metastasen in de orbita als in de choroidea vormen een indicatie voor radiotherapie. Deze behandeling heeft een gunstige invloed op de ptosis en oogbolbewegingen en leidt bij de meeste patiënten tot afname van pijnklachten, tot behoud of zelfs herstel van de visus [Wiegel, 2002]. Afhankelijk van de ernst en progressie van de klachten is er een spoedindicatie.

### Conclusies:

Niveau 1	Radiotherapie is effectief ter palliatie van pijnklachten veroorzaakt door skeletmetastasen. A2 [Chow, 2007; van der Linden, 2006; van der Linden, 2004; Sze, 2004]
Niveau 1	Een eenmalige dosis van 8 Gy en 6x4 Gy resulteert bij het merendeel van de patiënten in eenzelfde en aanzienlijke afname van de pijn. A2 [van der Linden, 2006; Sze, 2004]
Niveau 1	Neurologische verschijnselen die duiden op epidurale myelum/caudacompressie zijn een spoedindicatie voor dexamethason en radiotherapie.  Bij patiënten met een goede prognose en conditie, beperkte wervelmetastasering en ziekteactiviteit elders, en een leeftijd < 65 jaar heeft primair neurochirurgisch/ orthopedisch ingrijpen de voorkeur.  Radiotherapie kan in veel gevallen verdere neurologische uitval als gevolg van epidurale myelum/caudacompressie voorkomen en leiden tot functioneel herstel.  A2 [Patchell, 2005; Chi, 2009; Maranzano, 2009] B [Rades, 2002; Rades, 2006; Rades, 2010]
Niveau 1	Radiotherapie kan verdere neurologische uitval als gevolg van hersenmetastasering voorkomen, leiden tot functioneel herstel en tot een beperkte toename van de overleving.  A2 [Koch, 2011; Chang, 2009] B [Bezjak, 2002; Verhagen, 2006; Sperduto, 2010]

## Palliatieve zorg

### Literatuurbespreking: Deze module is in revisie.

Door de sterk verbeterde behandeling van het mammacarcinoom en van de metastasen is de levensverwachting van patiënten met een mammacarcinoom toegenomen. De behandelingen en de symptomen van voortgeschreden ziekte hebben tot gevolg, dat er sprake kan zijn van een breed scala aan niet-tumorspecifieke klachten. Via [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) - de database met richtlijnen voor de palliatieve zorg van het IKNL - is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen te vinden. Zowel richtlijnen op [symptoomgebied](#), [levenseinde](#), als [overige](#) richtlijnen voor de palliatieve zorg zijn op Pallialine te vinden. Behandeling van veelvoorkomende specifieke problemen zijn bijvoorbeeld:

#### Extravasatie van anthracyclines

Infusie van dexrazoxane zo snel mogelijk na accidentele extravasatie van doxo/epirubicine is aangewezen ter voorkoming van lokale necrose en ulceraties [Mouridsen, 2007].

#### Ascites

De ascitesvorming bij peritonitis carcinomatosa kan worden behandeld met ontlastende puncties. Indien portale hypertensie een (mede) reden is voor de ascites vorming, kunnen, zoutbeperking en diuretica (spironolacton met lisdiuretica) worden gegeven. Pleuravocht of ascites kunnen vertraagde excretie van methotrexaat veroorzaken door ophoping van dit middel in deze derde ruimte met toename van mucositis en myelotoxiciteit.

#### Pleuritis carcinomatosa

Na aanvullende diagnostiek, indien de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom vaststaat, kan ontlastende punctie worden overwogen naast (wijziging van) systemische therapie. Bij snel recidiverende of niet goed op systemische behandeling reagerende pleuraeffusie kan drainage met pleurodese toegepast worden.

#### Pericarditis carcinomatosa

Indien pericarditis carcinomatosa gepaard gaat met hemodynamische consequenties wordt behandeling met pericardiocentese, eventueel gevolgd door pericardese of fenestratie uitgevoerd.

## Palliatie

### Literatuurbespreking: Deze module is in ontwikkeling

# Borstkanker bij mannen

## Aanbevelingen:

Deze module is in revisie.

### Screening

Er is geen indicatie voor screening bij mannen.

### Diagnostiek

Diagnostiek bij mannen kan op dezelfde wijze worden uitgevoerd als bij vrouwen:

- jonger dan 30 jaar: echografie, bij een klinisch beeld van gynaecomastie bestaat geen indicatie voor beeldvorming.
- ouder dan 30 jaar: mammografie, bij onduidelijke bevindingen aangevuld met echografie en punctie.

Bij een mammacarcinoom bij de man is een consult klinische genetica geïndiceerd, omdat de kans op BRCA1/2 mutatie ten minste 10% bedraagt.

### Primaire behandeling

De behandeling van de man met mammacarcinoom kan op dezelfde wijze worden uitgevoerd als bij de vrouw

- met SWK-procedure.
- optimale locoregionale therapie door middel van MST of mastectomie.
- indien adjuvant van toepassing: geen aromataseremmers, wel tamoxifen, orchidectomie en LHRH analogen.

### Nazorg en behandeling gemetastaseerde ziekte

- conform het beleid bij de vrouw
- voor gemetastaseerde ziekte, zie Gemetastaseerd mammacarcinoom
- voor nazorg, zie Nazorg en nacontrole

## Literatuurbespreking:

Ongeveer 0,6% van alle mammacarcinomen komt voor bij de man. De carcinoomincidentie is laag, maar in de laatste 25 jaar wel gestegen van 0,57 in 1989 tot 1,06 per 100.000 in 2009. In 2009 is in Nederland bij 106 mannen deze diagnose gesteld. Gepredisponeerd zijn mannen die bekend zijn met een genmutatie, waarbij vooral het BRCA2 gen voor een verhoogde kans zorgt. Ook treedt het op bij M. Cowden. Maar zelfs bij deze familiale belasting, waardoor de RR stijgt met 2-4, is screening bij mannen niet geïndiceerd. Bekende overige risicofactoren zijn het syndroom van Klinefelter, verkregen of endogene hyperoestrogenisme en bestraling van de thorax in de voorgeschiedenis, zoals bijvoorbeeld bij M. Hodgkin. De gemiddelde leeftijd bedraagt 67 jaar, 7 jaar hoger dan bij vrouwen. In vergelijking met mammacarcinoom bij vrouwen is mammacarcinoom bij mannen vaker laaggradig en oestrogeenreceptor positief [Anderson, 2010]. Bij de zeer lage incidentie ontbreken prospectieve gerandomiseerde studies bij mannen met mammacarcinoom [Korde, 2010; Ottini, 2010].

### Diagnostiek

Er zijn geen prospectieve studies verricht naar mammadiagnostiek bij mannen. Chen (2006) over beeldvormende techniek en Giordano (2005) over de epidemiologie, diagnostiek en behandeling. Een carcinoom presenteert zich vrijwel altijd als een excentrische, palpabele afwijking en toont sneller dan bij vrouwen tepel- of huidintrekking. De diagnostiek is conform die bij vrouwen: mammografie, bij onduidelijke bevindingen aangevuld met echografie en punctie. Alle histologische varianten van het mammacarcinoom kunnen voorkomen [Jepson, 1998], maar meestal is sprake van invasief ductaal carcinoom, zich presenterend als een excentrisch gelegen massa met uitlopers. Microcalcificaties zijn veel zeldzamer dan

bij vrouwen, cysten bij mannen zijn vaker complex ten gevolge van intracysteuze papillaire proliferatie. De meest voorkomende differentiaal diagnose van een palpabele, veelal pijnlijke, retromamillaire zwelling is de gynaecomastie, in tegenstelling tot het carcinoom centraal retromamillair gelegen en meestal bilateraal. Het mammografisch beeld is diagnostisch: nodulair bij kort bestaande gynaecomastie (minder dan 1 jaar) en dendritisch of vettig geïnfiltreerd bij langer bestaande gynaecomastie. Gynaecomastie kan ook echografisch worden vastgesteld, maar het is moeilijker hiermee maligniteit uit te sluiten. Er is geen duidelijke relatie vastgesteld tussen gynaecomastie en mammacarcinoom, wel tussen gynaecomastie en een verstoorde ratio tussen oestrogenen en testosteronspiegels. Een klinisch beeld van gynaecomastie is daarom geen indicatie voor beeldvormende techniek bij mannen, jonger dan 30 jaar.

De aanleiding voor de beeldvorming bij verdenking op gynaecomastie is vaak de asymmetrische presentatie en de pijnlijkheid van de retromamillaire zwelling. Bij oudere mannen dient maligniteit te worden uitgesloten. Bilaterale mammografie is het onderzoek van keuze om de diagnose gynaecomastie te stellen, vaak kan worden volstaan met MLO-opnamen. Het is een benigne afwijking, en kan derhalve worden geclassificeerd als BI-RADS 2 (benigne).

### Primaire behandeling

De behandeling van het mammacarcinoom bij de man is afgeleid van het beleid bij de vrouw [Margaria, 2000]. De SWK-procedure lijkt ook bij mannen veilig en betrouwbaar [Gentilini, 2007; Flynn, 2008]. Gepleit wordt voor optimale locoregionale therapie, waarbij zowel een MST als een mastectomie met SWK-procedure te overwegen zijn. Postoperatieve bestraling na mastectomie moet altijd overwogen worden omdat de marges in verband met de anatomisch kleinere mamma beperkter zijn [Kamila, 2007]. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van adjuvante systemische therapie bij de man. Adjuvante systemische therapie wordt geadviseerd conform het beleid bij de premenopauzale vrouw ouder dan 35 jaar. Er is onvoldoende ervaring met de behandeling van het mammacarcinoom bij de man met aromataseremmers. In theorie zou deze behandeling onvoldoende effectief kunnen zijn omdat de productie van oestradiol door de testes (ongeveer 20% van de hoeveelheid circulerende oestrogenen) aromatase-onafhankelijk is [Volm, 2003]. Als adjuvante hormonale therapie wordt derhalve tamoxifen en geen aromataseremmers geadviseerd [Arriola, 2007; Goss, 1999; Ravardi-Kashani, 1998].

Mannen met een mammacarcinoom lijken, vergeleken met vrouwen, een slechtere prognose te hebben, samenhangend met verschillen in biologie, pathologie, initiële T/N status en met etniciteit. Studies uit de VS duiden op een slechtere prognose bij zwarte mannen, vergeleken met blanke mannen met een mammacarcinoom [Crew, 2007; Nahleh, 2007]. Mannen met een mammacarcinoom hebben, vergeleken met vrouwen, een duidelijk grotere kans op het ontstaan van een tweede primair mammacarcinoom [Auvinen, 2002; Bagchi, 2007; Satram-Hoang, 2007].

Bij een mammacarcinoom bij de man is een consult klinische genetica geïndiceerd, omdat de kans op een BRCA1/2 mutatie ten minste 10% bedraagt. De controle na behandeling is conform die van de vrouw, inclusief mammografie (zie [Nazorg en nacontrole](#)).

### Gemetastaseerd mammacarcinoom

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van systemische therapie bij de man met een gemetastaseerd mammacarcinoom, maar ook hier is het beleid afgeleid van het beleid bij de vrouw [Giordano, 2002]. Betreffende de hormonale behandeling van het gemetastaseerd mammacarcinoom bij de man dient de richtlijn geldend voor de premenopauzale vrouw gevolgd te worden.

### Conclusies:

Niveau 2	<p>De gemiddelde leeftijd van mammacarcinoom bij mannen ligt met 67 jaar 7 jaar hoger dan bij vrouwen.</p> <p>De incidentie van mammacarcinoom bij mannen neemt toe, maar is veel lager dan de screeningsdrempel in Nederland.</p> <p>B [Chen, 2006; Giordano, 2005; Anderson, 2010]</p>
----------	--

Niveau 2	<p>Mannen met een mammacarcinoom hebben, vergeleken met vrouwen, een duidelijk grotere kans op het ontstaan van een tweede primair mammacarcinoom.</p>
----------	--

	B [Auvinen, 2002; Bagchi, 2007; Satram, 2007]
Niveau 2	Mannen met een mammacarcinoom lijken, vergeleken met vrouwen, een slechtere prognose te hebben, ook locoregionaal. B [Nahleh, 2007; Kamila, 2007]



# Zwangerschap en fertiliteit

## Literatuurbespreking:

Deze module is in redactionele revisie.

Ruim 5% van de vrouwen bij wie mammacarcinoom wordt geconstateerd is jonger dan 40 jaar ([www.kankerregistratie.nl](http://www.kankerregistratie.nl)). Door de maatschappelijke trend zwangerschap uit te stellen tot latere leeftijd worden we steeds vaker geconfronteerd met mammacarcinoom optredend tijdens een zwangerschap of met mammacarcinoom bij een jonge vrouw die nog kinderwens heeft.

Radiotherapie, chemotherapie, endocriene therapie kunnen alle invloed hebben op de fertiliteit.

Behandeling van mammacarcinoom tijdens/rond de zwangerschap is bij uitstek multidisciplinair, waarbij naast het mammateam ook een perinatoloog en neonatoloog betrokken moeten zijn. Gezien de mogelijke invloed van behandelingsmodaliteiten op niet alleen de aanstaande moeder, maar ook haar ongeboren kind zijn specifieke maatregelen en een optimale afstemming nodig. Voor HST en anticonceptie na mammacarcinoom, zie Nazorg en nacontrole.

## Borstkanker en zwangerschap

### Literatuurbespreking:

Deze module is in redactionele revisie.

Onder zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom (Pregnancy Associated Breast Cancer, PABC) wordt verstaan mammacarcinoom optredend tijdens of in het eerste jaar na de zwangerschap. De incidentie van het PABC wordt geschat op 0,2-3,8% van alle mammacarcinomen [Wallack, 1983] en het treedt op in 1 op de 3.000–10.000 zwangerschappen [Pavlides, 2005; Ring, 20005; Sauders, 1993; Wallack, 1983]. PABC stelt patiënte en behandelaars voor een diagnostisch, therapeutisch en ethisch dilemma. Het stellen van de diagnose wordt bemoeilijkt door de veranderingen in de mamma die ontstaan door de zwangerschap en door de beperkingen in de diagnostische mogelijkheden, waardoor vertraging in het vaststellen van de diagnose frequent voorkomt. Van oudsher wordt mammacarcinoom tijdens de periode van zwangerschap of lactatie geassocieerd met een slechte prognose [Gemignani, 2000; Gwyn, 2001; Haagensen, 1943; Keleher, 2001; Moore, 2000]. In een recente review naar aanleiding van een internationale consensus meeting bleek dat onder PABC patiënten de frequentie van BRCA1/2 mutaties bijna tweemaal zo hoog is (9 in plaats van 5%) Voorts komen hormoonreceptornegatieve en HER2-positieve tumoren in deze populatie vaker voor [Amant, 2010]. In studies die corrigeren voor dit soort factoren en het ziektestadium werd geen verschil in de prognose van mammacarcinoom tussen zwangere en niet zwangere vrouwen gevonden, vooral voor de patiënten met een laag stadium mammacarcinoom [Gemignani, 2000; Gwyn, 2001; Keleher, 2001; Moore, 2000]. De slechtere prognose berust dus niet op een nadelige beïnvloeding door de zwangerschap, maar op een ongunstig stadium door laat ontdekken van de ziekte. Het adviseren van een zwangerschapsafbreking is dus niet gerechtvaardigd om de prognose van het mammacarcinoom te verbeteren [Anderson, 1996; Clark, 1989; Gemignani, 2000; Petrek, 2004].

### Conclusies:

Niveau 3	De slechtere prognose van zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom berust niet op een nadelige beïnvloeding van de prognose door de zwangerschap, maar op een ongunstig stadium door laat ontdekken van de ziekte en ongunstige tumorkenmerken in deze jonge subpopulatie.
C	[Gwyn, 2001; Keleher, 2001; Moore, 2000; Amant, 2010]

## Diagnostiek

### Aanbevelingen:

**Deze module is in redactionele revisie.**

De diagnostiek en behandeling van het bij zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom is bij uitstek multidisciplinair, waarbij naast het mammateam ook een perinatoloog en neonatoloog betrokken moeten zijn.

Radiologische diagnostiek is mogelijk met inachtneming van het ALARA principe.

- Mammografie en echografie voor locoregionale diagnostiek.
- Conventioneel stadiëringsonderzoek (X-thorax, lever echografie en skeletscintigrafie) alleen bij locoregionaal uitgebreide ziekte of verdenking op metastasen (klachten).
- MRI (met intraveneus gadolinium) en FDG-PET-CT wordt niet standaard geadviseerd.

Cytologie en histologie zijn mogelijk. De patholoog moet nadrukkelijk geïnformeerd worden over zwangere of lacterende status.

### Literatuurbespreking:

Een zwangerschap geassocieerd mammacarcinoom is moeilijk te diagnosticeren. Door de zwangerschap (of lactatie) verandert de mamma. Het klierweefsel prolifereert, en voelt zowel voor de patiënt als voor artsen anders aan. Een knobbel in de borst is bij vrouwen in de leeftijd waarop zwangerschap meestal optreedt meestal benigne, zeker tijdens of kort na een zwangerschap. Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan galactocele, abces, cyste, hyperplasie of fibro adenoom. De beoordeling van het beeldvormend onderzoek wordt door proliferatie van het klierweefsel nadelig beïnvloed. Bij een palpabele afwijking is echografie het onderzoek van keuze, zonodig gevolgd door mammografie. Zie ook Beeldvormende diagnostiek.

#### Radiologisch onderzoek

Radiologisch onderzoek is mogelijk tijdens de zwangerschap. Bij de meeste gangbare onderzoeken is de foetale stralenbelasting onder de drempeldosis (100 milliSievert (mSv)). Met name als de uterus zich niet binnen de bundel bevindt (of binnen 10 cm van de bundel), is de dosis op de foetus zo laag, dat er geen noemenswaardig risico bestaat. Men streeft er bovendien altijd naar de dosis zo laag mogelijk te houden (As Low As Reasonably Achievable, het ALARA principe). Het mammografisch onderzoek wordt vooral bemoeilijkt door de toegenomen densiteit van het mammaweefsel. De belangrijkste indicatie is de beoordeling op microcalcificaties. Er kan patiënt een loodschoort worden aangeboden, met name ter geruststelling, want de foetale dosis bij mammografie is te verwaarlozen. Echografie van mamma en oksel wordt minder door de zwangerschap beïnvloed.

#### Nucleair geneeskundig onderzoek

De bij mammacarcinoom gangbare nucleair geneeskundige onderzoeken, de SWK-procedure, de skeletscintigrafie en FDG-PET maken gebruik van isotopen die de placenta niet passeren [McCollough, 2007; Zanotti-Fregonara, 2009]. De belangrijke foetale stralenbelasting bij deze nucleair geneeskundig onderzoeken bestaat hierin, dat de isotopen renaal wordt uitgescheiden, en enige tijd in de urineblaas verblijft. Het advies aan een zwangere vrouw die toch een indicatie voor een nucleair geneeskundig onderzoek heeft is dan ook om de eerste dag na het onderzoek veel te drinken en vaak te plassen [ICRP, 2001; Russell, 1997]. De tabel vermeldt de geschatte maximale foetale stralingsdosis van een aantal bij vrouwen met mammacarcinoom gangbare diagnostische onderzoeken [EC, 1998; Fenig, 2001; ICRP, 2001; Kal, 2005; Nicklas, 2000; Russell, 1997; Streford, 2003; Valentin, 2003].

*Foetale stralenbelasting bij een aantal gangbare diagnostische onderzoeken in het eerste trimester van de zwangerschap. De drempeldosis voor niet stochastische foetale schade is 100 mSv.*

Diagnostisch onderzoek	Foetale belasting in milliSievert (mSv)
Mammografie in 2 richtingen	< 0,001
X-Thorax	< 0,01
X-Lumbale wervelkolom	1,7
X-Bekken	2,0
X-Buikoverzicht	1,4
CT Abdomen	10-30
SWK-procedure	< 0,007
Skeletscintigrafie**	< 4,5
FDG-PET**	10-15

\*\* Stralenbelasting neemt af met de duur van de zwangerschap.

#### MRI onderzoek met intraveneus gadolinium

Over MRI met gadolinium contrast tijdens de zwangerschap zijn de meningen verdeeld. De European Society of Radiology vindt het onderzoek probably safe, in de Verenigde Staten wordt het gebruik ontmoedigd. Van het gadolineum houdend contrastmiddel zijn geen teratogene effecten op de foetus beschreven. Het passeert de placenta, maar was (in dierproeven) na 48 uur niet meer te detecteren [Muller, 2011]. Verschillende auteurs verklaren MRI met gadolinium veilig tijdens lactatie, omdat de hoeveelheid gadolinium welke door het kind wordt opgenomen verwaarloosbaar klein is [Kok, 2004; Webb, 2005; de Wilde, 2005]. Wel is de MRI van de mamma moeilijker te beoordelen, omdat door hoge hormoonspiegels en toegenomen doorbloeding sprake is van sterk toegenomen aankleuring [Talele, 2003].

Zoals eerder beschreven in Preoperatieve stadiëring is stadiëringsonderzoek bij stadium I en II mammacarcinoom niet geïndiceerd. Bij locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom kan conventioneel stadiëringsonderzoek zonder risico worden uitgevoerd. De foetale dosis van FDG-PET-CT bestaat uit een FDG-PET en een CT-component, samen beduidend hoger (20-45 mSv) dan conventioneel stadiëringsonderzoek.

#### Cytologische punctie en histologische punctie

Cytologisch onderzoek en een histologische biopsie zijn betrouwbare onderzoeken tijdens de zwangerschap, waarbij echter zowel foutnegatieve (sampling errors) uitslagen, door de grote en gestuwde mamma, als foutpositieve uitslagen, door de toegenomen proliferatie van het klierweefsel, mogelijk zijn. De patholoog moet dus ook op de hoogte zijn van het feit dat patiënte zwanger is [Mitre, 1997]. Er zijn vrijwel geen data over de invloed van zwangerschap op de bepaling van de hormoonreceptoren. De immunohistochemische assays tonen zowel de gebonden als ongebonden receptor aan en zouden betrouwbaar moeten zijn tijdens de zwangerschap.

#### Conclusies:

	Tijdens de zwangerschap zijn de volgende radiologische en nucleair geneeskundige onderzoeken zonder noemenswaardig risico op foetale schade mogelijk: mammografie, X-thorax, echografie van de mamma, oksel en lever, skeletscintigrafie, SWK-procedure*.
Niveau 1	De foetale dosis van FDG-PET-CT bestaat uit een FDG-PET en een CT-component, samen beduidend hoger (20-45 mSv) dan conventioneel stadiëringsonderzoek.
	A1 [ICRP, 2001]
	B [McCollough, 2007; Zanotti-Fregonara, 2009]
	C [Kal, 2005; Streford, 2003; Russell, 1997]

\* Bij de SWK-procedure wordt het gebruik van patentblauw ontraden.

Niveau 3	Over de bruikbaarheid van MRI met gadolinium contrast bij zwangere of lacterende vrouwen bestaat (nog) onduidelijkheid.
----------	---

	Indien geïndiceerd kan het onderzoek worden uitgevoerd, zonder toepassing van speciale maatregelen.
C	[Webb, 2005]

## Behandeling

### Aanbevelingen:

**Deze module is in redactionele revisie.**

Behandeling van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is mogelijk, de zwangerschap lijkt de prognose niet te beïnvloeden en hoeft niet omwille van de behandeling te worden afgebroken.

Behandeling is afhankelijk van het ziektestadium en de termijn van de zwangerschap. Vóór behandeling moeten adviezen in een MDO besproken worden waaraan een perinatoloog en neonatoloog zijn toegevoegd.

#### Chirurgie

- mastectomie of MST;
- SWK-procedure, indien geïndiceerd, **zonder patentblauw**, is verantwoord in alle stadia van de zwangerschap.

#### Radiotherapie

Indien radiotherapie wordt toegepast, zijn de volgende acties noodzakelijk:

- Berekenen en fantoommeting foetale dosis en berekening foetale risico's.
- Afscherpende maatregelen voor de zwangere uterus toepassen.

#### Chemotherapie

Chemotherapie met FAC/FEC of AC tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is mogelijk als uitstel voor de moeder niet verantwoord is.

- Van taxanen toegediend tijdens de zwangerschap is weinig bekend.
- Methotrexaat moet vermeden worden tijdens de zwangerschap.
- Chemotherapie mag niet na een amenorrhoeë van 35 weken worden begonnen of voortgezet wegens risico op:
  - ◆ neutropenie tijdens of kort na de partus (moeder en pasgeborene),
  - ◆ beperkte detoxificatie door pasgeborene.

#### Ondersteunende therapie

Bij gebruik van corticosteroiden hebben methylprednisolon of hydrocortison de voorkeur.

#### Hormonale therapie

- Tamoxifen is gecontraïndiceerd.
- LHRH analoga zijn gecontraïndiceerd.

#### Trastuzumab

- Trastuzumab is gecontraïndiceerd.

**Literatuurbespreking:**

Net als de diagnostiek moet ook de behandeling van PABC in multidisciplinair verband plaatsvinden. Bespreking vooraf in het MDO is essentieel om de verschillende behandelingsmodaliteiten, de volgorde daarvan, en de eventuele obstetrische acties op elkaar af te stemmen. Er moet gekozen worden voor een behandelingssequentie die een maximale genezingskans voor de patiënte koppelt aan een zo gering mogelijk risico op foetale schade. Eén en ander is gerelateerd aan het moment in de zwangerschap waarop de diagnose wordt gesteld. Voor behandeling van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan. Het onderstaande komt dus vooral voort uit retrospectieve casuïstiek.

**Chirurgie tijdens de zwangerschap**

Indien men rekening houdt met de zwangerschap en veranderde fysiologie van de vrouw, kan anesthesie en chirurgie veilig worden uitgevoerd [Ni Mhuireachtaigh, 2006; Moran, 2007]. Eventuele nadelige effecten van chirurgie op de foetus zijn vaker het gevolg van hypoxie, hypotensie en hypoglycemie dan teratogene effecten van anesthetica. Deze condities en daardoor ook de ongewenste foetale gevolgen ervan kunnen meestal voorkomen worden. Tijdens de ingreep voorkomt een left lateral tilt positie compressie van de vena cava, dit geldt met name indien de uterus groter is (na 24 weken). Postoperatieve pijn kan leiden tot een stijging van maternale oxytocine afgifte, en dus preterm contracties. Dit kan vaak voorkomen worden met adequate analgesie [de Buck, 2008].

Bij de lokale behandeling van mammacarcinoom in de zwangerschap, kan een MST of mastectomie verricht worden [Navrozoglou, 2008]. De SWK-procedure is een veilig alternatief voor een OKD bij vrouwen met een cT1-2 tumor en zonder lymfklieraantasting bij pre-operatief onderzoek. Gentilio (2004) beschrijft in 2004 dat de toegediende 99mTC sulfurcolloïd zich met name concentreert in de injectieplaats en in de lymfklieren. Keleher (2004) heeft berekend dat de foetale dosis, indien de moeder geïnjecteerd wordt met 92,5 MBq 99mTC sulfurcolloïd, 4,3mGy bedraagt. Dit valt ruim binnen de veiligheidsmarges. Van patentblauw (blue patent V) zijn allergische reacties beschreven. Dit middel kan beter vermeden worden tijdens de zwangerschap [Khera, 2008, Gentilini 2004].

**Radiotherapie**

In tegenstelling tot wat vaak gezegd wordt is zelfs therapeutische radiotherapie tijdens de zwangerschap niet a priori onmogelijk. Men moet zich realiseren dat de foetus gevoeliger is voor eventuele schade en dat de eventuele schade ernstiger is naarmate de zwangerschap jonger is. Aan de andere kant is de uterus bij een jonge zwangerschap kleiner en ligt verder af van de radiotherapievelen waardoor de totale foetale dosis beter beperkt kan worden [Kal, 2005].

De risico's kunnen worden onderverdeeld in deterministische en stochastische effecten. Voorbeelden van deterministische effecten zijn een verhoogde kans op misvormingen van organen (bij 2-8 weken zwangerschap), of mentale retardatie (van 8-15 weken en in mindere mate van 16-26 weken zwangerschap). Deze effecten zijn dosisafhankelijk en hebben een drempeldosis. De International Committee for Radiological Protection (ICRP) beschrijft in haar regelmatig verschijnende rapporten deze risico's in kans per millisievert (1 Sievert (Sv) komt overeen met 1 Gray (Gy), zie onderstaande tabel) [ICRP, 2001; Valentin, 2003]. In het ICRP-90 rapport wordt voor deze bijwerkingen een drempeldosis genoemd van 100 mSv (in één dosis toegediend) [Valentin, 2003]. Stochastische effecten, meer in het bijzonder inductie van tumoren, kunnen in principe bij beschadiging van één celkern optreden en kennen geen drempeldosis. In het derde trimester is (een deel van de) foetus uit de aard der zaak dicht bij de bestralingsvelden en is dus de kans op tumorinductie relatief hoger. Dit is reden waarom radiotherapie in het derde trimester door sommigen wordt afgeraden [Amant, 2010].

De dosis op de uterus bij radiotherapie is afhankelijk van de grootte van de gebruikte radiotherapievelen en de afstand van de uterus tot de velden [van der Giessen, 1996; van der Giessen, 2001; Kase, 1983; Stovall, 1995]. Deze dosis is meestal laag en kan per radiotherapietoestel enigszins verschillen. Ook kan ze door afschermdende maatregelen met een factor 3 à 4 verkleind worden. Indien radiotherapie van een zwangere patiënte wordt overwogen moet de uterusdosis worden berekend en met behulp van een fantoom gemeten worden, met en zonder afscherming [van der Giessen, 2001]. Hierna kan in overleg met patiënte een besluit genomen worden over al of niet uitstellen van de radiotherapie. Bij radiotherapie van de mamma of de thoraxwand met een referentiedosis van 50 Gy in 5 weken kan de berekende maximale dosis ter plaatse van de foetus bijvoorbeeld 0,03 Sv zijn bij een zwangerschap van 8 weken tot 0,2 Sv bij een zwangerschapsduur van 24 weken. Door toepassing van de juiste afscherming kan de (fysische) dosis ter plaatse van de ongeboren vrucht met een factor 3 à 4 worden verzwakt tot 0,05-0,07 Sv = 50-70 mSv. In dit voorbeeld wordt de in het ICRP-90 rapport genoemde drempeldosis van 100 mSv niet overschreden.

De kans op tumorinductie zou maximaal  $1,5 * 10^{-4} * 70 = 0,0105$  ofwel 1% zijn.

#### Risico's van straling van de ongeboren vrucht

Zwangerschapstermijn	Risico	Risicoschatting	Drempeldosis
Pre-implantatie 0-8 dagen	vroege abortus	$10^{-3} \text{ mSv}^{-1}$	onbekend
Organogenese 2-8 weken	orgaanafwijkingen	$4 * 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100 mSv
Aanleg hersenen* 8-15 weken	mentale retardatie	$4 * 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100mSv
Aanleg hersensteunweefsel 16-25 weken	mentale retardatie	$10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100 mSv
Rijping 25-40 weken	groeiachterstand**	(< $10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$ )	100 mSv
Tumorinductie Gehele zwangerschap	jeugdanker	$1,5 * 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	geen

\* Retardatie is anders te kwantificeren als ongeveer 30 IQ punten verlies per Sievert

\*\* Twijfel over rol van straling; groeiachterstand is een algemeen gevolg van stress

Bovengenoemde deterministische risico's moeten worden afgewogen tegen de spontane kans op congenitale afwijkingen, die ongeveer 4% bedraagt. De verhoogde kans op tumorinductie moet worden gerelateerd aan de algemene kans op het ontstaan van een maligniteit bij kinderen (0-15 jaar) in Nederland van 0,2%.

De risico's voor de vrucht moeten in goed overleg met het multidisciplinaire team en patiënte zelf worden afgewogen tegen de risico's van (verder) uitstel van radiotherapie, zoals vermindering van de kans op locoregionale controle [Huang, 2003].

#### Adjuvante systemische therapie

Er is geen prospectief gerandomiseerd onderzoek verricht naar de effecten van (adjuvante) systemische therapie op het ongeboren kind. Alle gegevens zijn verkregen uit retrospectief casuonderzoek.

#### Chemotherapie

Toediening van chemotherapie gedurende de organogenese gaat gepaard met een verhoogde kans op een spontane abortus en congenitale afwijkingen bij de foetus [Doll, 1989; Ebert, 1997]. In de studie van Ebert (1997) waren de meeste van de 15 vrouwen die een spontane abortus kregen behandeld met methotrexaat. Enkele grotere studies beschrijven de foetale effecten van chemotherapie tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap aan patiënten met een mammacarcinoom [Berry, 1999; Giacalone, 1999; Ring, 2005]. In de Franse retrospectieve studie waarin 18/20 patiënten met verschillende soorten chemotherapie werden behandeld werden geen foetale malformaties geconstateerd [Giacalone, 1999]. In de (niet gerandomiseerde) prospectieve studie uit het MDACC behandelde Berry (1999) in een periode van 8 jaar 24 zwangere patiënten met mediaan vier kuren FAC chemotherapie. Hij vond bij deze groep patiënten geen toename van congenitale aandoeningen of complicaties tijdens de zwangerschap. De mediane zwangerschapsduur bij de geboorte was 38 weken. Het geboortegewicht, de Apgar score en de gezondheid van de kinderen direct na de geboorte waren normaal. Ring (2005) beschrijft de ervaringen van vijf Londense ziekenhuizen waarin 16 zwangere patiënten werden behandeld met anthracycline bevattende chemotherapie en 11 patiënten met CMF (cyclofosfamide, methotrexaat, fluorouracil). Eén kind werd geboren met een hemangioom op de buik (mogelijk niet gerelateerd). Geen van de kinderen had een geboorte gewicht onder het 10de percentiel voor de zwangerschapsduur. Twee kinderen hadden ademhalingsmoeilijkheden, en vijf werden opgenomen op de high neonatal care unit. Recent heeft een internationaal panel de bestaande literatuur over de gebruikte chemotherapeutica, gegeven voor mammacarcinoom tijdens de zwangerschap, gereviewd. De meest gebruikte schema's waren FAC/FEC en AC. De auteurs komen tot de conclusie dat deze chemotherapie schema's relatief veilig zijn tijdens de zwangerschap, mits niet eerder gegeven dan bij een amenorrhoeë van 14 weken [Amant, 2010]. Er blijft echter nog onzekerheid over mogelijke negatieve effecten op de CZS ontwikkeling, intra-uteriene groeiachterstand, de kans op vroeggeboorte, cardiale schade bij de foetus, en eventuele genetische afwijkingen bij de nakomelingen van deze kinderen [Epstein 2007, Gwyn 2005]. Aviles publiceerde in 2001 gegevens over de gezondheid en ontwikkeling van 84 kinderen die in utero aan combinatiechemotherapie, gegeven voor een hematologische maligniteit bij de moeder, waren blootgesteld. Na een mediane follow-up van 18,7 jaar waren er geen afwijkingen in fysieke, neurologische en psychologische ontwikkeling

bij de 84 eerste generatie kinderen, noch bij de 12 tweede generatie kinderen. Hahn (2006) hield een telefonisch enquête onder de verzorgers van 40 kinderen, in de leeftijd van 0-13 jaar, en constateerde geen aan chemotherapie in utero gerelateerde problemen bij deze groep. Van Calsteren (2006) kon bij cardiaal en neurologisch onderzoek geen ontwikkelingsstoornis vaststellen in een kleine groep van 10 kinderen van 0 tot 6 jaar, (hoewel er een trend te zien was in een iets dunnere ventrikelwand bij de kinderen die blootgesteld waren aan chemotherapie in utero). De ontwikkeling van kinderen die gezond geboren worden na blootstelling aan chemotherapie voor mammacarcinoom in utero lijkt dus in de meeste gevallen normaal, maar de follow-up van deze groep is nog te kort voor een definitieve conclusie.

Mir (2007<sup>4</sup>) publiceerde een review over het gebruik van andere middelen. Bij negen gedocumenteerde casus over paclitaxel werden geen aangeboren afwijkingen gevonden. Dit gold ook voor de zes vrouwen die docetaxel kregen en vijf die met vinorelbine behandeld werden. Deze middelen werden tijdens het tweede of derde trimester toegediend. De mediane follow-up van de kinderen varieerde tussen de 16 en 23 maanden. Drie kinderen, van wie de moeder de laatste drie weken voor de partus chemotherapie had gekregen, hadden een anemie of neutropenie. Amant (2010<sup>22</sup>) concludeerde dat, hoewel over de veiligheid van de taxanen nog slechts beperkte informatie aanwezig is, deze middelen waarschijnlijk met beperkt risico gegeven kunnen worden tijdens de zwangerschap.

### Ondersteunende therapie

Tijdens chemotherapeutische behandeling is in sommige gevallen ondersteunende medicatie aangewezen. Het gebruik van metoclopramide, alizapride, 5-HT antagonisten, NK1 antagonisten, corticosteroïden, GCS-F en erythropoëetine, kan indien nodig, tijdens de zwangerschap toegediend worden [Gralla, 1999; Amant, 2010]. Extra aandacht moet worden besteed aan het type corticosteroïden; methylprednisolon en hydrocortison worden beter in de placenta gemetaboliseerd dan dexamethason, waardoor een kleinere hoeveelheid de foetale circulatie bereikt [Blanford, 1977]. Lange termijn opvolging van kinderen die antenataal verschillende malen dexamethason hebben gekregen voor longmaturing, toont een toename van aandachtsproblemen en spasticiteit [Crowther, 2007]. Dus bij het gebruik van corticosteroïden als antiëmeticum of ter preventie van een allergische reactie, heeft methylprednisolon of hydrocortison de voorkeur.

### Chemotherapie in relatie tot de partus

Chemotherapie moet niet later dan bij een amenorrhoeë van 35 weken gegeven worden. Neutropenie tijdens de partus en langdurige blootstelling van een pasgeborene aan chemotherapie, kort voor de partus toegediend, verhoogt de kans op complicaties voor moeder en kind [Amant, 2010]. Bij voorkeur dient gestreefd te worden naar het voldragen van de zwangerschap ( $\geq 37$  weken).

### Hormonale therapie

Uit dierexperimenteel onderzoek is gebleken dat tamoxifen gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot congenitale afwijkingen bij de foetus [Chamness, 1979; Diwan, 1997]. Er zijn zes gevallen beschreven over tamoxifengebruik tijdens de zwangerschap [Barthelmes, 2004; Isaacs, 2001; Koizumi, 1986; Öküzoglu, 2002; Tewari, 1997]. Eén kind werd geboren met afwijkingen aan de genitalia en een tweede kind, dat ook blootgesteld was aan andere potentieel toxische stoffen, had een craniofaciaal defect. Bij de vier andere kinderen werden geen afwijkingen gevonden. Aanvullende maar minder gedetailleerde informatie is verkregen van de producent van tamoxifen [Cullins, 1994]. Uit 50 zwangerschappen ontstaan tijdens tamoxifengebruik werden 19 gezonde kinderen geboren, 10 hadden een geboortefwijking, acht zwangerschappen eindigden in een abortus en van 13 zijn geen gegevens bekend. Abortus en congenitale afwijkingen zijn beschreven na blootstelling van de foetus aan LHRH analogon [Goldhirsch, 2004; Jimenez-Gordo, 2000]. Op grond van deze (weliswaar schaarse) gegevens moet hormonale behandeling (tamoxifen of LHRH analoga) tijdens de zwangerschap worden afgeraden.

### Trastuzumab

In de literatuur zijn 14 casus beschreven van à terme geboren neonaten, in utero blootgesteld aan trastuzumab. Oligo- en/of anhydramnion was geconstateerd in 8/14 gevallen. Vier neonatale sterftes zijn beschreven, secundair aan respiratoir en renaal falen. Dit kan mogelijk verklaard worden door het feit dat HER2 expressie zeer sterk is op het foetale renaal epitheel, en sterk beïnvloed wordt door trastuzumab [Press, 1990]. Een andere hypothese is dat trastuzumab zorgt voor inhibitie van vascular endothelial growth factor (VEGF), die de productie en re-absorptie van vruchtwater reguleert [Pant, 2008]. De toediening van trastuzumab wordt in de zwangerschap niet aanbevolen [van der Sangen, 2008].

**Conclusies:**

Niveau 1	De stralingsrisico's voor de foetus kunnen goed worden ingeschat. De aard en grootte van deze risico's zijn afhankelijk van de zwangerschapsduur. De drempeldosis voor deterministische effecten is 100 mSv. Voor stochastische effecten bestaat geen drempeldosis. A1 [ICRP, 2003] C [Kal, 2005]
Niveau 3	De uterusdosis als gevolg van een geplande therapeutische radiotherapie kan nauwkeurig worden berekend en met behulp van een fantoom worden gemeten. Met afscherming kan deze met een factor 3 à 4 worden verminderd. C [van der Giessen, 1996; van der Giessen, 2001]
Niveau 3	Methotrexaat tijdens de zwangerschap kan leiden tot schade voor de foetus of abortus. C [Doll, 1989; Amant, 2010]
Niveau 3	Behandeling met FAC/FEC of AC chemotherapie kan, indien geïndiceerd, tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap worden gebruikt, maar niet na de 35e zwangerschapsweek wegens neonatale neutropenie en maternaal en neonataal infectierisico. C [Berry, 1999; Giacalone, 1999; Ring, 2005; Amant, 2010]
Niveau 3	Toediening van taxanen en vinorelbine gedurende het tweede en derde trimester van de zwangerschap, lijkt niet tot congenitale afwijkingen te leiden, maar de ervaring is beperkt. C [Mir, 2007; Amant, 2010]
Niveau 3	Van het gebruik van tamoxifen en van LHRH analoga tijdens de zwangerschap zijn congenitale afwijkingen beschreven. C [Barthelmes, 2004; Goldhirsch, 2004; Isaacs, 2001]
Niveau 3	Trastuzumab tijdens de zwangerschap kan interfereren met de renale ontwikkeling bij de foetus. C [Mir, 2007; Amant, 2010]

**Overwegingen:**

Het ontdekken van mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is voor patiënten, hun partners en hun dokters een ingewikkelde, emotioneel belastende gebeurtenis die vele vragen oproept en behandelaars en patiënten voor ethische dilemma's kan stellen.

De zwangerschap heeft geen nadelige invloed op het beloop van de ziekte. Een volledige behandeling voor mammacarcinoom tijdens de zwangerschap is mogelijk zonder noemenswaardige belasting voor de foetus, zelfs indien het mammacarcinoom vroeg in de zwangerschap ontdekt wordt. Een zwangerschapsafbreking is niet nodig om te zorgen dat de moeder adequaat behandeld kan worden. Dit moet helder en duidelijk met patiënte worden gecommuniceerd.

Beeldvormende diagnostiek moet niet omwille van de zwangerschap worden geschuwd, maar mammografie en MRI zijn minder betrouwbaar. Het is essentieel dat alle diagnostiek en



behandelingsadviezen van tevoren in een MDO worden besproken waarbij in deze gevallen ook een perinatoloog betrokken is.

## Zwangerschap en borstvoeding

### Aanbevelingen:

**Deze module is in redactionele revisie.**

Zwangerschap en borstvoeding na behandeling voor mammacarcinoom hoeft niet afgeraden te worden. Het belang van de prognose in relatie tot haar kinderwens moet wel besproken worden.

Zwangerschap tijdens tamoxifen gebruik wordt afgeraden.

Indien toch een zwangerschap onder tamoxifen ontstaat moet tamoxifen worden gestaakt en moeten de mogelijke risico's met patiënte worden besproken.

### Literatuurbespreking:

#### Zwangerschap

##### Risico's voor de moeder

Bij veel patiënten en behandelaars bestaat aarzeling over de wenselijkheid van een zwangerschap na behandeling voor een mammacarcinoom. Door de hoge hormoonspiegels tijdens zwangerschap zou de groei van eventueel aanwezige micrometastasen van een hormoongevoelige tumor kunnen worden gestimuleerd.

Verscheidene retrospectieve, voornamelijk case control studies, onderzochten het effect van zwangerschap op de (ziektevrije-) overleving bij vrouwen die eerder behandeld waren voor mammacarcinoom [Upponi, 2003; Mueller, 2003; Blakely, 2004; Gelber, 2001]. Vrijwel alle studies tonen dat zwangerschap na behandeling voor een mammacarcinoom geen negatief effect heeft op de (ziektevrije-) overleving. Deze conclusie blijft controversieel door mogelijke selectie bias (*healthy mother* fenomeen) en het retrospectieve karakter van de studies.

##### Risico's voor het kind

Indien een zwangerschap optreedt binnen 6 maanden na radiotherapie bestaat theoretisch de mogelijkheid dat mutaties in rijpe eicellen aanleiding geven tot congenitale afwijkingen. Dit risico is dosisafhankelijk en te berekenen [ICRP 2001, Valentin 2003]. In het geval van bestraling is dit meestal te verwaarlozen laag. Of chemotherapie een dergelijk effect op rijpe eicellen kan hebben is niet bekend. Een eerdere behandeling met chemotherapie, bestaande uit CMF of doxorubicine leidt niet tot een verhoogde kans op aangeboren afwijkingen, echter wel tot een verhoogde kans op vroeggeboorten (10-29%, HR 1,7) [Del Mastro, 2006]. Betrouwbare gegevens over late effecten van behandeling met taxanen bevattende chemotherapie of met trastuzumab ontbreken nog.

Er zijn 7 gevallen beschreven van zwangerschappen die zijn ontstaan tijdens gebruik van tamoxifen. In twee hiervan traden ernstige congenitale afwijkingen op, éénmaal een craniofaciaal defect en éénmaal congenitale afwijkingen aan de tractus urogenitalis [Cullings 1994, Tewari 1997, Koca, 2010]. In dat laatste geval is een causaal verband tussen tamoxifen gebruik tijdens de conceptie en de eerste weken van de zwangerschap zeker niet uitgesloten [Tewari, 1997]. Tijdens hormonale behandeling moet zwangerschap ontraden worden, en indien een zwangerschap tijdens tamoxifen gebruik optreedt moet dit gestaakt worden en moeten de risico's met patiënte besproken worden.

##### Andere overwegingen

Als aandachtspunt voor patiënte en haar partner geldt de geschatte prognose van de mammacarcinoom. Immers, bij een slechte prognose van een aanstaande moeder loopt haar kind kans om op jonge leeftijd haar moeder te verliezen. Minder relevant maar ook niet verwaarloosbaar is de verhoogde kans op andere maligniteiten, zoals bijvoorbeeld ovariumcarcinoom, na behandeling van mammacarcinoom, zeker bij vrouwen uit belaste families voor deze ziekte (HR 1,21-1,64) [Prochazka, 2006; Hooning, 2006].

#### Borstvoeding

Over de wenselijkheid van het geven van borstvoeding indien een vrouw een kind heeft gekregen na de behandeling van mammacarcinoom bestaan bij artsen en patiënten onduidelijkheden. Voor zover uit de literatuur blijkt is er door borstvoeding geen verhoogd risico op recidief mammacarcinoom of het verslechteren van de prognose. In een serie van 94 patiënten die na hun mammacarcinoom behandeling één of meer kinderen hadden gehad met gematchte controles, kwam naar voren dat de verdere prognose beter was onder de vrouwen die kinderen hadden gehad dan onder de controles [Gelber, 2001]. In dat cohort was de prognose onder de 27 vrouwen die borstvoeding hadden gegeven beter dan die van de 25 vrouwen die dat niet hadden gedaan en de 42 van wie het onbekend was [Azim, 2009]. De auteurs merken op dat deze resultaten gebiased kunnen zijn, maar concluderen dat borstvoeding geen negatieve invloed op de prognose heeft. De resultaten sluiten aan bij het beschermende effect van (langdurige) borstvoeding op de a priori kans op mammacarcinoom. Vrouwen kunnen bezorgd zijn dat ze met één borst niet genoeg voeding kunnen leveren, of dat ze met de behandelde borst schadelijke voeding zouden kunnen produceren. Tijdens of binnen enkele weken na chemotherapie kan de borstvoeding vetoplosbare medicatie (bijvoorbeeld taxanen) bevatten, en wordt het afgeraden. Na mastectomie bestaat er uit de aard der zaak slechts één borst en deze kan voldoende voeding produceren. Na MST is borstvoeding uit de behandelde borst mogelijk in ongeveer 30-40% van de vrouwen, en is niet schadelijk voor de zuigeling, maar het kan pijnlijk zijn [Azim, 2010; Freund, 2009].

### Conclusies:

Niveau 3	Zwangerschap na behandeling voor mammacarcinoom lijkt geen nadelige invloed op de prognose van de ziekte te hebben. C [Blakely, 2004; Gelber, 2001; Mueller, 2003; Upponi, 2003]
Niveau 3	Borstvoeding na behandeling voor mammacarcinoom lijkt geen nadelige invloed op de prognose van de ziekte te hebben. C [Azim, 2009; Gelber, 2001]

## Fertiliteit

### Literatuurbespreking:

**Deze module is in revisie.**

Onvruchtbaarheid door chemotherapie wordt door patiënten ervaren als ernstige bijwerking met verlies van kwaliteit van leven tot gevolg [Rodriguez-Wallberg, 2010]. In een retrospectieve studie van 657 premenopauzale patiënten met een mammacarcinoom, bleek dat 26% niet was geïnformeerd over het risico op vruchtbaarheidsverlies door de behandeling [Partridge, 2004]. Volgens Jenninga (2008) moet de kwaliteit van leven na de behandeling - waaronder het kunnen stichten van een gezin - opgenomen worden in het behandelplan voor mammacarcinoom patiënten. Informatie over de invloed van de behandeling op de vruchtbaarheid en de mogelijkheden tot fertiliteitspreservatie dient zo vroeg mogelijk aan patiënten te worden verstrekt, zodat de patiënt goed geïnformeerd kan worden door een fertiliteitspecialist en er tijd is om alle opties zoals het invriezen van eicellen, embryo's of ovariumweefsel, open te houden.

## Onvruchtbaarheid

### Aanbevelingen:

**Deze module is in revisie.**

Premenopauzale vrouwen met een mammacarcinoom dienen zo vroeg mogelijk geïnformeerd te worden over mogelijke onvruchtbaarheid na de kankerbehandeling, en de mogelijkheden daar iets aan te doen.

Indien sprake is van de wens tot behoud van fertiliteit dient vroegtijdig te worden verwezen naar een centrum met expertise in fertiliteitspreserverende technieken (te vinden op <http://www.nnf-info.nl/>). In dat geval dient eventuele orale anticonceptie te worden gecontinueerd ten behoeve van tijdswinst voor IVF of eicelcryopreservatie.

## Literatuurbespreking:

### Chemotherapie

De belangrijkste determinanten van verlies van de ovariële functie door chemotherapie zijn de leeftijd waarop patiënten met chemotherapie worden behandeld, de dosis en het aantal cycli van de toegediende chemotherapie [Petrek, 2006; Lee, 2006]. Alkylerende therapie, met name cyclofosfamide, heeft een negatief effect op de vruchtbaarheid. Mogelijk hebben ook antracyclines, taxanen en platinumanalogen negatieve effecten [Tham, 2007; Perez-Fidalgo, 2010]. Premenopauzale patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide hebben na deze behandeling een verminderde ovariële functie overeenkomend met fysiologische afname over een periode van 10 jaar. Verminderde ovariële reserve na chemotherapie hoeft niet gepaard te gaan met amenorroe [Petrek, 2006; Walshe, 2006; Gerber, 2008].

### Hormonale behandeling

Bij 60% van de premenopauzale patiënten wordt een hormoonreceptor positief mammacarcinoom vastgesteld, waarvoor langdurige adjuvante hormonale behandeling (tamoxifen, LHRH-analogen) wordt geadviseerd. Gedurende deze behandeling wordt een zwangerschap afgeraden. Vanaf 35 jaar neemt de ovariële reserve exponentieel af [Faddy, 2000]. Vrouwen lopen door uitstel van de kinderwens een extra risico op infertiliteit door toegenomen leeftijd.

### Radiotherapie

De radiotherapie dosis bij de behandeling van mammacarcinoom is in het algemeen niet zo hoog dat daarvan onvruchtbaarheid te verwachten is [Wallace, 2005; Wo, 2009].

### Fertiliteitspreservatie

In de richtlijn "[Cryopreservatie van ovariumweefsel](#)" wordt geconcludeerd dat voorafgaand aan chemotherapie, kan worden gekozen voor een laparoscopische oöphorectomie met cryopreservatie daarvan, of het invriezen van eicellen dan wel embryo's na een IVF-behandeling [NVOG, 2007]. Gecontroleerde ovariële stimulatie tijdens een IVF-behandeling is afhankelijk van de cyclus van patiënt. Patiënten die ten tijde van de diagnose mammacarcinoom orale anticonceptie (OAC) gebruiken, moet worden geadviseerd deze te continueren vanwege de tijdswinst voor een IVF-behandeling. Indien er sprake is van een oestrogenreceptor positieve tumor dient een alternatief stimulatieprotocol met behulp van tamoxifen of andere middelen te worden overwogen [Huang, 2007]. Voor alledrie de mogelijkheden (IVF, eicelvitricatie en ovariumcryopreservatie) is een goede ovariële reserve een voorwaarde. Voor vrouwen met een mannelijke partner lijkt IVF te verkiezen en voor vrouwen zonder partner eicelcryopreservatie. De procedure om eicellen te kunnen oogsten duurt 2/4 weken mits de vrouw niet met OAC gestopt is. Een laparoscopische ovariëctomie voor cryopreservatie behoeft geen hormonale voorbereiding zoals de andere twee methoden. Een vroegtijdige verwijzing naar een gespecialiseerd fertiliteitspreservatiecentrum is een voorwaarde voor een voorspoedig klinisch traject. Gespecialiseerde centra zijn te vinden onder [www.nnf.nl](http://www.nnf.nl).

### Overige interventies

Over de mogelijkheid om de ovariële functie tijdens chemotherapie te beschermen door middel van ovariële suppressie (GnRH-analogen of LHRH-analogen) bestaan twee diametraal tegengestelde meningen [Blumenfeld, 2007; Lawrenz, 2010; Oktay, 2007]. De meeste studies gebruiken het optreden van chemotherapie geïnduceerde amenorrhoe (CIA) als uitkomstmaat, in plaats van de vruchtbaarheid en de daarmee samenhangende kans op een kind. De Zoladex Rescue of Ovarian Function (ZORO) studie liet geen verschil in CIA zien [Gerber, 2011]. De PROMISE GIM6 studie toonde aan dat tijdelijke ovariële suppressie door triptoreline (GnRH-analoog) bij premenopauzale vrouwen met vroeg-stadium mammacarcinoom een afname geeft op het risico op CIA [Del Mastro, 2011]. Echter, de gemiddelde leeftijd

van deze studiepopulatie was relatief oud (39 jaar) en de patiënten zijn slechts tot 1 jaar na chemotherapie geobserveerd. Concluderend kan op basis van de momenteel beschikbare gegevens niet worden aanbevolen om GnRH analogen toe te dienen als bescherming van de ovariële functie, zeker niet als fertiliteitspreservatie.

### Conclusies:

Niveau 3	Door chemotherapie geïnduceerde onvruchtbaarheid tast de kwaliteit van leven aan. C [Partridge, 2004; Rodriguez Wallberg, 2010]
----------	--

Niveau 3	Voorafgaand aan chemotherapie, ter bescherming tegen onvruchtbaarheid, is het mogelijk IVF, eicelcryopreservatie of ovariumcryopreservatie te verrichten C [Lee, 2006; Gerber 2008, NVOG 2007]
----------	---

# Nazorg en nacontrole

## Literatuurbespreking:

Deze module is in redactionele revisie.

In de praktijk worden de begrippen nazorg en nacontrole niet altijd duidelijk van elkaar onderscheiden. Ook de term *follow-up* wordt voor beide situaties gebruikt. In het rapport van de Gezondheidsraad "Nacontrole in de oncologie" (2007) worden de begrippen nazorg en nacontrole gedefinieerd met de volgende kanttekening:

De term nazorg zou de suggestie kunnen wekken dat er altijd een duidelijk moment is waarop de behandeling eindigt en de nazorg begint. Steeds vaker bestaat de behandeling uit een reeks verschillende vormen van therapie: chirurgie, bestraling en medicinale therapie. Elk van die modaliteiten komt in aanmerking voor controle. Het is dan ook niet ongewoon dat de nazorg na de ene behandeling overlapt met de actieve uitvoering van de andere. Dit compliceert uiteraard de systematische onderbouwing van de nazorg, maar is wel de realiteit.

Daar doorheen spelen de fysieke en psychosociale problemen, die vanaf het moment van vermoeden op mammacarcinoom, tijdens de primaire behandeling en in de controlefase een rol kunnen spelen, vooral in het begin.

De gezondheidsraad adviseerde ook de mogelijkheden te onderzoeken om de eerste lijn meer te betrekken bij de nazorg en nacontrole, zie hiervoor Organisatie van zorg.

In dit hoofdstuk worden zowel de medische, paramedische als psychosociale aspecten besproken.

*Nazorg* is een essentieel onderdeel van de individuele patiëntenzorg tijdens en na behandeling voor kanker. Het behelst drie elementen.

- Het detecteren van nieuwe manifestaties van het behandelde mammacarcinoom of nieuwe daarmee geassocieerde maligniteiten.
- Voorlichting, begeleiding, ingaan op klachten en symptomen, signaleren van directe of late effecten van ziekte en behandeling en aandacht voor sociale gevolgen.
- Evaluatie van het medisch handelen en de gevolgen daarvan. Het initiatief voor een contact met dit doel kan zowel uitgaan van de arts als van de patiënt.

Nazorg heeft als eerste doel om ziektelast te beperken door verbetering van de kwaliteit van leven en verlenging van de levensduur. Nazorg is ook voorzorg: fysieke en psychosociale gevolgen van kanker en de behandeling daarvan kunnen reeds direct na diagnose en tijdens behandeling optreden. Tijdige behandeling van klachten door vroegsignalering, startend direct na diagnose kan ziektelast verminderen en erger voorkomen. Mede naar aanleiding van het rapport van het Institute of Medicine (IOM, 2008), benadrukt Ganz (2011) het belang van aandacht voor de 3 P's: *palliatie* van aanwezige en voortdurende symptomen, preventie van de late effecten van de behandeling van kanker of het optreden van tweede tumoren en het *promoten* van gezondheidsgedrag.

Naar aanleiding van het rapport van de Gezondheidsraad is ondertussen de richtlijn Herstel na kanker geschreven: <http://www.oncoline.nl/herstel-na-kanker> [IKNL, 2011]. Deze richtlijn bevat voornamelijk aanbevelingen hoe de nazorg in het ziekenhuis in het eerste jaar na afloop van de behandeling vorm te geven. Aan de hand van een individueel nazorgplan worden, in samenspraak met de patiënt, keuzes gemaakt voor verdere begeleiding, gericht op het beperken van lichamelijke en psychosociale schade ten gevolge van de ziekte.

Nacontrole is gedefinieerd als de programmatische aanpak van nazorg die bestaat uit terugkerende contacten tussen de patiënt en zijn behandelaren en die verband houdt met de behandelde vorm van kanker.

## Detectie nieuwe carcinoommanifestaties

### Aanbevelingen:

**Deze module is in redactionele revisie.**

Detectie heeft tot doel vroegtijdige opsporing van het locoregionaal recidief of een tweede primaire tumor teneinde te streven naar een betere overleving van patiënten met een eerder doorgemaakt mammacarcinoom.

**Schema 1: Nazorg in de eerste 5 jaar na diagnose/laatste mammografie voor operatie**

	Patiënten zonder BRCA1/2 mutatie		Patiënten met BRCA1/2 mutatie		
	Klinisch onderzoek	Mammografie	Klinisch onderzoek	Mammografie	MRI
Plaats	ziekenhuis		ziekenhuis / P.E.T.		
	1 jaar	jaarlijks	1 jaar	jaarlijks	jaarlijks

NB1: De eerste mammografie en/of MRI na de behandeling moet ongeveer 1 jaar plaatsvinden na de laatste mammografie/MRI voor de operatie.

NB2: Controle met MRI in de algemene populatie wordt niet aanbevolen

NB3: Met name in het eerste jaar moet er aandacht zijn voor psychosociale begeleiding. Voor individueel nazorgplan, zie Organisatie van zorg.

**Schema 2: Nazorg (tenminste) 5 jaar na diagnose/laatste mammografie voor operatie**

	Patiënten zonder BRCA1/2 mutatie		Patiënten met BRCA1/2 mutatie
<b>&lt; 60 jaar ten tijde van controle</b>			
	na mastectomie	na MST	na mastectomie of MST
Plaats	Ziekenhuis		ziekenhuis / P.E.T.*
Klinisch onderzoek	-	jaarlijks	jaarlijks
Mammografie	jaarlijks	jaarlijks	jaarlijks
MRI	-	-	jaarlijks
<b>60-75 jaar ten tijde van controle</b>			
Regie	BOB	huisarts	ziekenhuis / P.E.T.
Klinisch onderzoek	-	jaarlijks	jaarlijks
Mammografie	2-jaarlijks**	2-jaarlijks**	afhankelijk van de beoordeelbaarheid van de mammografie: 1- of 2-jaarlijks
<b>&gt; 75 jaar ten tijde van controle</b>			
	controle overwegen te staken		

\*: Polikliniek Erfelijke Tumoren

\*\* : éénmaal per twee jaar

NB 1: Als de patiënt een mastectomie heeft ondergaan, kan zij na 5 jaar en indien ouder dan 60 jaar terugkeren naar het bevolkingsonderzoek (BOB). De specialist moet haar actief terugverwijzen naar het BOB, omdat zij anders geen oproep krijgt.

NB 2: Als de patiënt een MST heeft ondergaan, kan zij na 5 jaar en indien ouder dan 60 jaar, worden terugverwezen naar de huisarts voor jaarlijks klinisch onderzoek, waarbij het mammografisch onderzoek om de 2 jaar gebeurt via het ziekenhuis waar patiënt tot dan toe werd gecontroleerd, in verband met

positionerings- en beoordelingsproblemen van de geopereerde en bestraalde borst. De specialist moet haar actief terugverwijzen naar de huisarts.

NB 3: De duur van de nacontrole dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De terugverwijzing moet vergezeld gaan met duidelijke instructies voor nazorg en hoe te handelen in geval van klachten, zie Organisatie van zorg.

## Locoregionaal recidief

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in redactionele revisie.

##### *Factoren bepalend voor een verhoogde kans op een lokaal recidief na MST en mastectomie*

Bij vrouwen boven de 40 jaar bedraagt het risico op een lokaal recidief minder dan 10% na 10 jaar [Elkhuizen, 1998, Bartelink, 2007]. In een niet gerandomiseerde retrospectieve analyse van EORTC trialdata werd een locoregionaal recidief bij 5,9% van de patiënten die een mastectomie ondergingen gedocumenteerd tegenover 10,8% van de patiënten die mammasparend werden behandeld [van der Hage, 2003]. Als in eerdere meta-analyses werd geen verschil in overleving gezien tussen MST en mastectomie [Morris, 1997; van der Hage, 2003].

Een factor die zowel na MST als na mastectomie tot een verhoogde kans op een locoregionaal recidief leidt is de aanwezigheid van angioinvasieve groei; het risico is in beide groepen ongeveer tweemaal hoger wanneer hiervan sprake is [Voogd, 2001].

Zowel na mastectomie als na MST is de kans op een recidief omgekeerd evenredig met de leeftijd ten tijde van de primaire diagnose, na het 75e levensjaar is het zeer zeldzaam. Voor vrouwen die voor hun 40e levensjaar een eerste mammacarcinoom hadden is de kans twee tot vier keer zo groot in vergelijking met vrouwen die mammacarcinoom kregen boven het 50e jaar [Elkhuizen, 1998; Bartelink, 2007; van der Leest, 2007; De Bock, 2006; van der Sangen, 2010]. Er is niet duidelijk een periode aan te geven wanneer de meeste recidieven optreden na MST: de kans is de eerste 10 jaar constant, ongeveer 0,5-1% per jaar [Bartelink, 2007]. Adjuvante systemische therapie reduceert de kans met circa 30-50% [Rose, 1989; Haffty, 1991; Levine, 1992; Haffty, 1994; EBCTCG, 1998; Park, 2000; Buchholz, 2001; van der Leest, 2007].

Zowel na MST als na mastectomie treedt tweederde van de locoregionale recidieven geïsoleerd op; dat wil zeggen: zonder gelijktijdige metastasering op afstand [Jager, 1999; Rangan, 2000]. Ondanks een adequate behandeling manifesteren zich echter bij 60% van de patiënten op termijn toch metastasen op afstand [Recht, 1988; van Tienhoven, 1999].

##### *Factoren bepalend voor een verhoogd risico op een lokaal recidief na MST*

Factoren die uitsluitend na MST bepalend zijn voor een verhoogde kans op een locoregionaal recidief zijn de aanwezigheid van een uitgebreide in situ component, in het bijzonder bij een irradicale verwijdering van de tumor, en een leeftijd beneden de 40 jaar bij diagnose [Voogd, 2001; Arriagada, 2005].

##### *Locally advanced mammacarcinoom*

Het vijfjaars locoregionaal recidiefpercentage voor het locally advanced mammacarcinoom na behandeling met een combinatie van chemotherapie, radiotherapie en vrijwel altijd ook met chirurgie is 20-30% [Piccart, 1988; Merajver, 1997]. Ongeveer 60% van de locoregionale recidieven na een mastectomie treedt op binnen drie jaar, hoewel recidieven ook na vele jaren nog worden waargenomen [Jager, 1999].

##### *Waarde van detectie van het lokaal recidief in relatie tot prognose*

Aanvankelijk werd gedacht dat de prognose van een recidief in de mamma na MST beter was dan die van een thoraxwandrecidief na mastectomie, maar dit is niet het geval [Whelan, 1994; van Tienhoven, 1999]. Een langer interval tussen de oorspronkelijke behandeling en het optreden van het recidief is positief gecorreleerd met een gunstige prognose van salvagebehandeling [van der Sangen, 2006]. Daarnaast wordt ook de grootte/uitbreiding als prognostische factor genoemd [Haffty, 1991; van Tienhoven, 1999]. In een meta-analyse van 2.263 patiënten vond Lu (2009) een betere overleving als het recidief ontdekt was door mammografie of klinisch borstonderzoek, of bij patiënten zonder symptomen, dan als de patiënt zelf met symptomen kwam (HR 2,44; 95%CI 1,78-3,35 vs. HR 1,56; 95%CI 1,36-1,79). Deze gegevens pleiten voor een beleid dat streeft naar detectie van het locoregionale recidief in een zo vroeg mogelijke fase. Echter in hoeverre een langdurige routinematige controle (na vijf jaar jaarlijks een klinisch onderzoek en mammografie) hiertoe een garantie biedt is niet bekend. Er zijn verschillende studies gedaan om te

onderzoeken welk onderdeel van de huidige controle het meest effectief is met betrekking tot het detecteren van het locoregionale recidief: routine lichamelijk onderzoek door de arts, mammografie, of borstzelfonderzoek/breast awareness door de patiënt zelf [McCready, 2005].

### *Methodes van detectie*

In een systematische review en meta-analyse van 5.045 patiënten, vond de Bock (2004) dat ongeveer 40% van de recidieven ontdekt werd door mammografie en/of lichamelijk onderzoek. Er kon in deze studie geen onderscheid gemaakt worden tussen de bijdrage betreffende ontdekking door respectievelijk lichamelijk onderzoek of door mammografie. Andere series vonden dat het percentage recidieven dat door de mammografie alleen ontdekt wordt na MST tussen de 15% en 42% ligt [Grosse, 1997; Rutgers, 1989; Montgomery, 2007]. Daarbij vond Montgomery dat in de oudere studies (voor 2000) slechts 15% door mammografie werd ontdekt en 46% door routine lichamelijk onderzoek. Door verbeterde mammografische technieken lagen deze verhoudingen in de nieuwere studies (na 2000) andersom: daar werd 40% ontdekt door mammografie en slechts 15% door routine lichamelijk onderzoek. De auteurs concludeerden dat er geen bewijs is dat routine lichamelijk onderzoek tot een overlevingsvoordeel leidt. Ook andere studies hebben laten zien dat de bijdrage van het lichamelijk onderzoek door de arts een dalende tendens heeft [Drew, 1998; Kramer, 1998]. Een studie van Lu (2010) liet echter zien dat het bij vrouwen onder de 60 mogelijk kan leiden tot een eerder opsporen van een recidief, er kon echter niet aangetoond worden of dit ook leidde tot een betere overleving. 30 tot 40% van de potentieel behandelbare recidieven wordt door de patiënt zelf bemerkt, ondanks het feit dat na MST het lichamelijk onderzoek van de mamma problematisch kan zijn als gevolg van littekenretractie of bestraling [Montgomery, 2007].

Samengevat wordt met de huidige kwaliteit mammografie ongeveer 40% van de recidieven door de mammografie opgespoord, ongeveer 40-50% wordt door de patiënt zelf bemerkt, en 10-20% door periodiek lichamelijk onderzoek. Een meta-analyse heeft laten zien dat het vroeg ontdekken van een recidief bij een asymptomatische patiënt tot een betere overleving leidt. Bij dit vroeg ontdekken speelt mammografie duidelijk een grotere rol dan periodiek lichamelijk onderzoek.

De vroegdetectie van een thoraxwandrecidief na mastectomie is afhankelijk van lichamelijk onderzoek door de arts of patiënt zelf. Specifieke beeldvorming of laboratoriumonderzoek heeft geen toegevoegde waarde in de vroegdetectie [Rutgers, 1989]. Een axillair recidief wordt meestal door de arts gevonden, en niet door de patiënt [Montgomery, 2007].

## **Tweede primaire tumor**

### **Literatuurbespreking:**

#### **Deze module is in redactionele revisie.**

De kans op het ontstaan van een contralateraal mammacarcinoom varieert in de hele groep patiënten van 4 tot 8 per 1.000 vrouwen per jaar (0,4-0,8%). Bij patiënten met een BRCA1/2 mutatie is de kans op een tweede contralaterale tumor veel hoger en in de orde van ongeveer 2-3% per jaar [Malone, 2010; Metcalfe, 2011]. In het algemeen kan gesteld worden dat de kans hoger is naarmate de leeftijd bij diagnose van het eerste mammacarcinoom lager is, wanneer de eerste tumor van het lobulaire type is en wanneer er sprake is van een positieve familieanamnese en/of genetische predispositie [Storm, 1986; Vaitinen, 2000]. Als het eerste mammacarcinoom wordt vastgesteld voor het 45e levensjaar is er een kans van 25% dat er voor het 75e levensjaar een contralaterale tumor manifest wordt. De risicofactoren hiervoor zijn grotendeels conform de risicofactoren voor een eerste primaire tumor (zie Risicofactoren). Moderne radiotherapietechnieken lijken de kans op contralateraal mammacarcinoom niet te verhogen [Obedian, 2000].

Zowel chemotherapie [Bernstein, 1992; Broet, 1995] als hormonale therapie (tamoxifen, aromataseremmers) reduceren de kans op een tweede primaire tumor met ongeveer 30%-50% [Rose, 1989; Haffty, 1991; Levine, 1992; Haffty, 1994; EBCTCG, 1998; Park, 2000; Buchholz, 2001; van der Leest, 2007]. Een dergelijke risicoreductie geldt ook voor mutatie draagsters, hoewel er geen data uit grote prospectieve studies beschikbaar zijn.

In aanvulling op het klinisch onderzoek draagt jaarlijks mammografie bij aan de vroegtijdige diagnose en een betere prognose van het tweede primaire carcinoom [Mellink, 1991; Kaas, 2001]. Bij oudere patiënten (> 60 jaar) lijkt het gerechtvaardigd om na een ziektevrij interval van ten minste 10 jaar het mammografie-interval te verruimen naar twee jaar [Kaas, 2001]. Als de primaire chirurgische behandeling



bestond uit mastectomie kan die mammografische controle via het BOB worden georganiseerd. Bij patiënten boven de 75 jaar met een ziektevrij interval van ten minste 5 jaar kan bij bestaande co-morbiditeit worden besloten van verdere mammografische controle af te zien, omdat preventief beeldvormend onderzoek op deze leeftijd niet aan de eis van sterftereductie met behoud van een redelijke balans tussen voor- en nadelen kan voldoen [Boer, 1995].

#### *Nieuwe ontwikkelingen: MRI*

Over de rol van routinematige MRI van de mamma in de detectie van recidief ziekteactiviteit is nog weinig bekend. In een retrospectieve studie in een patiëntenpopulatie van 476 patiënten met primair mammacarcinoom stelde Gorechlad (2008) vast, dat waarschijnlijk geen van de patiënten met een lokaal recidief of 2e primaire tumor overlevingsvoordeel zou hebben gehad van een controle MRI, gezien de kleine afmeting van de lokaal recidieven en tweede primaire tumoren en de zeer goede ziektevrije overleving van degenen met recidieftumor (10 van de 11). De lokaal recidieven waren klein en onafhankelijk van de detectiemethode van de eerste tumor (ook hoge densiteit op het mammogram). Opgemerkt dient te worden dat de gemiddelde follow-up in deze studie met 5,4 jaar relatief kort is en dat het hier een patiëntenpopulatie betreft met een gemiddeld risico. De American Society of Clinical Oncology is geen voorstander van nacontrole met MRI [Khatcheressian, 2006]. MRI speelt wel een rol bij problem solving, als het litteken niet met zekerheid van een recidief kan worden onderscheiden, bij ongebruikelijke postirradiatieverschijnselen, indien het tumorbed niet op de mammografie is af te beelden, en bij autologe borstreconstructies kan MRI een additionele rol spelen, omdat in deze situaties de negatief voorspellende waarde hoog is [Preda, 2006; Rieber, 2003].

#### **Conclusies:**

Niveau 1	Het is aangetoond dat een combinatie van diverse tumorgerelateerde voorspellers voor locoregionaal recidief (jonge leeftijd, N-status, angioinvasieve groei) een verhoging geeft van het risico op locoregionaal recidief. A2 [Wallgren, 2003; Voogd, 2005; Jagsi, 2005]
Niveau 1	Factoren die uitsluitend na MST bepalend zijn voor een verhoogde kans op een locoregionaal recidief zijn de aanwezigheid van een uitgebreide in situ component, in het bijzonder bij een irradicale verwijdering van de tumor, en een leeftijd beneden de 40 jaar bij diagnose. A2 [Voogd, 2001; Arriagada, 2005]
Niveau 3	Er is niet duidelijk een periode aan te geven wanneer de meeste recidieven optreden na MST: de kans op een lokaal recidief is de eerste 10 jaar constant, ongeveer 0,5-1% per jaar. A2 [Bartelink, 2007]
Niveau 2	Ofschoon tweederde van de locoregionale recidieven zich presenteert als geïsoleerde ziekte, blijkt dat ondanks een in opzet curatieve behandeling ervan bij 60% van de patiënten alsnog metastasen op afstand optreden. B [Recht, 1988; van Tienhoven, 1999]
Niveau 2	Mammografie en mogelijk ook klinisch onderzoek dragen bij aan een vroegtijdige diagnose van tweede primaire mammatumoren (geldend voor de algemene populatie). B [Mellink, 1991; Robinson, 1993; Roubidoux, 1995; Kaas, 2001]
Niveau 3	Het ontdekken van een recidief door mammografie of lichamelijk onderzoek, bij asymptomatische patiënten leidt tot een overlevingsvoordeel. B [Lu, 2009]

Niveau 3	Ongeveer 40% van de recidieven na MST wordt door jaarlijkse mammografie opgespoord, ongeveer 40-50% wordt door de patiënt zelf bemerkt, en 10-20% door routine lichamelijk onderzoek. C [de Bock, 2004; Montgomery, 2007; Lu, 2010]
----------	--

*Nieuwe ontwikkelingen: MRI*

Niveau 3	Gezien het lage risico op een lokaal recidief of een 2e primaire tumor, en gezien de goede overleving van een 2e primaire tumor in de huidige, algemene populatie wordt van controle met MRI geen verbetering in overleving verwacht. C [Gorechlad, 2008]
----------	--

**Metastasen op afstand****Literatuurbespreking:****Deze module is in redactionele revisie.**

Het risico op het ontwikkelen van afstandsmetastasen is gecorreleerd aan het primaire ziektestadium (T- en N-stadium) en wordt in gunstige zin beïnvloed door de behandeling van het primaire mammacarcinoom (chirurgie, radiotherapie, adjuvante systemische therapie). Het manifest worden van metastasen op afstand betekent dat de ziekte niet meer gecureerd kan worden [Harris, 1986]. De overleving van patiënten met detecteerbare asymptomatische afstandsmetastasen bleek gelijk aan die van een groep patiënten die symptomatische ziekte had [Joseph, 1998]. Er zijn 2 grote gerandomiseerde studies gedaan die de overleving vergeleken tussen patiënten die gevolgd werden met standaard controle vs. Patiënten die gevolgd werden met intensieve controle. De standaard controle bestond uit mammografie en lichamelijk onderzoek; bij de intensieve controle werd regelmatig volledig gestadiëerd skeletscintigrafie, X-thorax, met of zonder echo van de lever en laboratoriumonderzoek [Roselli del Turco, 1994; GIVIO investigators, 1994]. Beide studies lieten geen verschil in overleving zien. In de studie van de GIVIO investigators werd ook geen verschil gevonden in de kwaliteit van leven; in de studie van Roselli del Turco werd ook geen verschil gevonden in ziektevrije overleving. Deze twee RCT's maakten deel uit van de Cochrane review van Rojas (2005). De conclusie was ook dat controles bestaande uit mammografie en lichamelijk onderzoek even effectief zijn als veel intensievere controles met laboratoriumonderzoek en extra beeldvorming, zowel wat betreft overleving, ziektevrije overleving en kwaliteit van leven. Deze bevindingen werden nog eens bevestigd in een recentere review door Hayes (2007).

De Cochrane review liet ook zien dat controle uitgevoerd door een getraind huisarts even effectief is als controle door de medisch specialist, met betrekking tot kwaliteit van leven en op tijd ontdekken van afstandsmetastasen.

*De aanbevelingen en de nacontrole schema's zijn aan het einde van dit hoofdstuk geplaatst.*

**Conclusies:**

Niveau 1	Van intensieve controle (middels laboratorium- en standaard beeldvormend onderzoek) met de bedoeling asymptomatische afstandsmetastasen op te sporen is geen overlevingsvoordeel te verwachten. A1 [Rojas, 2005; Hayes, 2007] A2 [Roselli del Turco, 2004; GIVIO investigators, 2004]
----------	---

## Signalering en behandeling van gevolgen

### Literatuurbespreking:

In deze module worden de gevolgen van (de behandeling) van borstkanker besproken, die niet direct gerelateerd zijn aan manifestaties van de borstkanker zelf.

## Signalering

### Literatuurbespreking:

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. In de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg ([www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg](http://www.oncoline.nl/detecteren-behoefte-psychosociale-zorg)) wordt de Lastmeter als signaleringsinstrument aanbevolen voor (psychosociale) klachtensignalering [IKNL, 2010]. De Lastmeter helpt hulpverleners zicht krijgen op de ernst en de aard van de door de patiënt ervaren problemen op fysiek, emotioneel, sociaal, spiritueel en praktisch gebied. Aanvullend kunnen signalerings- en diagnostische instrumenten worden ingezet voor specifieke klachten (bijvoorbeeld voedingsproblemen, depressie, verminderde belastbaarheid).

## Locoregionale gevolgen

### Aanbevelingen:

**Deze module is in redactionele revisie.**

#### Verminderde schouderfunctie

Het wordt aanbevolen om patiënten die een okselbehandeling (okselklierdissectie en/of radiotherapie van de oksel) hebben ondergaan 5-7 dagen na behandeling voor een poliklinisch consult te verwijzen naar de fysiotherapie.

Het wordt aanbevolen om na één week postoperatief normale bewegingsactiviteiten weer op te pakken met in acht neming van het wondgenezingsproces. Bewegingsangst moet worden voorkomen.

In het kader van oncologische revalidatie wordt geadviseerd om bij elke patiënt het onderwerp fysieke training tijdens de behandeling te bespreken. Er zijn geen algemene medische redenen om terughoudend te zijn met fysieke training tijdens de behandeling voor kanker. Krachttraining kan zinvol zijn als onderdeel van deze training, waarbij de training zo kan worden ingericht, dat een toename of ten minste behoud van spiermassa wordt bereikt.

#### Lymfoedeem

Het wordt aanbevolen tijdens de eindevaluatie van de fysiotherapeutische behandeling met patiënt de risicofactoren te bespreken en bij functieklachten of tekenen van lymfoedeem opnieuw contact op te nemen met de behandelend fysiotherapeut.

Het wordt aanbevolen bij oedeem te verwijzen naar een fysiotherapeut die is opgeleid in oedeemfysiotherapie. Voor behandeling van lymfoedeem wordt het levenslang dragen van een therapeutisch elastische kous geadviseerd.

#### Postmastectomie Pijnsyndroom (PMPS)

Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt het gebruik van unidimensionele meetinstrumenten aanbevolen, zowel ter signalering van de pijn als ter evaluatie van het effect van de behandeling.

De werkgroep is van mening dat naast het gebruik van meetinstrumenten, tevens een zorgvuldige pijnanamnese en lichamelijk onderzoek plaats moet vinden, om een totaal beeld te krijgen van de pijn van

de patiënt. Aanvullende diagnostiek wordt verricht indien dit noodzakelijk is voor een betere analyse.

Het meten van pijn is een gezamenlijke verantwoordelijkheid van zowel artsen, verpleegkundigen als van de patiënt zelf. De keuze voor een van de verschillende behandelmethoden moet plaatsvinden na uitleg en overleg met de patiënt. Patiënten kunnen hiervoor terecht bij de contactpersonen op de polikliniek, de (oedeem)fysiotherapeut en (bij onbegrepen klachten en geen resultaat van de oedeemtherapie) de pijnpoli's.

### Literatuurbespreking:

Fysiotherapeutische behandeling bij locoregionale gevolgen van mammacarcinoom en de wetenschappelijke onderbouwing hiervan worden uitgebreid beschreven in de Evidence Statement Borstkanker, te vinden op [www.kngfrichtlijnen.nl](http://www.kngfrichtlijnen.nl) [KNGF,2011]. Onderstaande teksten en conclusies zijn hierop gebaseerd.

#### Verminderde schouderfunctie

Patiënten die okselklierdissectie en/of radiotherapie van de oksel ondergingen hebben het meeste risico op mobiliteitsbeperkingen van de bovenste extremiteit, krachtsvermindering, sensibiliteitsstoornissen, lymfoedeem en seroom. Patiënten die een okselklierdissectie ondergingen hebben na twee jaar meer mobiliteitsbeperkingen en meer lymfoedeem dan patiënten die een SWK kregen. Er werd geen verschil in kracht meer gevonden tussen de twee groepen na twee jaar [Kootstra, 2010]. Starten met oefentherapie op dag 5-7 postoperatief heeft een positief effect op het voorkomen van seroom. Oefenen onder begeleiding van een fysiotherapeut geeft een significant betere schouderfunctie en een betere kwaliteit van leven dan zelfstandig oefenen.

Oefentherapie (waaronder ook weerstandsoefeningen) veroorzaakt geen exacerbatie van lymfoedeem en stimuleert de lymfatische afvoer.

#### Lymfoedeem

Onderzoeken hebben aangetoond dat, wanneer patiënten postoperatief fysiotherapie krijgen en er gescreend wordt op lymfoedeem, er snel gestart kan worden met de combinatietherapie van manuele lymfedrainage, compressietherapie, oefentherapie en huidzorg (Complex Decongestieve Therapie, CDT). Het oedeem is dan minder ernstig dan bij latere detectie en behandeling. Er is geen bewijs gevonden dat preventieve behandeling met manuele lymfedrainage een effectieve interventie is ter preventie van lymfoedeem. Bij een subklinisch lymfoedeem (volumetoename 5%-10%) bleek een therapeutisch elastische kous gedurende drie maanden een effectief hulpmiddel om het oedeem te reduceren. Compressie is een essentieel onderdeel van de behandeling van lymfoedeem. Onderzoek naar compressietherapie (korte rekzwachtels) bij patiënten met matig (20%-40%) en ernstig lymfoedeem (> 40%) liet zien, dat compressie leidde tot significantie oedeemreductie (OR 6,4). CDT is een effectieve behandelingsmethode bij lymfoedeem van de arm. Door het dragen van een therapeutisch elastische kous kan het oedeem stabiliseren of mogelijk licht verbeteren. De therapeutisch elastische kous moet wel levenslang gedragen worden.

#### Postmastectomie Pijn Syndroom (PMPS)

Postmastectomie Pijn Syndroom (PMPS) wordt gedefinieerd als pijn in het geopereerde gebied of de ipsilaterale arm, minimaal 4 dagen per week aanwezig, met een intensiteit van > 3 op de numerieke pijnschaal. De n. intercostobrachialis is hier meestal bij betrokken. De pijnklachten kunnen meteen na de operatie of na maanden optreden: knellende, brandende sensatie aan achterzijde arm, voorzijde thoraxwand en oksel, gepaard gaande met anesthesie. Secundair bestaat de kans op beperking van de schouderfunctie door immobiliteit. Volgens onderzoek van Vilholm (2008) is de prevalentie van PMPS 23,9% en de OR om PMPS na chirurgie te ontwikkelen 2,88. Risicofactoren voor het ontstaan van chronische pijn zijn eerdere behandeling voor mammacarcinoom (OR 8,12), tumorlocatie in het bovenste laterale kwadrant (OR 6,48), jongere leeftijd (OR 1,04), OKD (OR 1,99). Er werd meer pijn gerapporteerd na radiotherapie supraclaviculair of in de oksel.

De klachten kunnen variëren van storend tot zeer hevig. Bij de behandeling van pijn bij patiënten met kanker wordt in de landelijke multidisciplinaire richtlijn pijn bij kanker ([www.oncoline.nl/pijn-bij-kanker](http://www.oncoline.nl/pijn-bij-kanker)) het gebruik van unidimensionele gevalideerde meetinstrumenten als de VAS [Gracely, 1978], NRS [Jensen, 2003] en VRS [Caraceni, 2002] aanbevolen, zowel ter signalering van de pijn als ter evaluatie van het effect van de behandeling. Naast het gebruik van meetinstrumenten moet tevens een zorgvuldige

pijnanamnese en lichamelijk onderzoek plaatsvinden, om een totaal beeld te krijgen van de pijn van de patiënt.

De behandeling is symptomatisch.

### Conclusies:

Niveau 1	<p>Okselklierdissectie en/of radiotherapie van de oksel verhogen het risico op mobiliteitsbeperkingen van de bovenste extremiteit, krachtvermindering, sensibiliteitsverlies, lymfoedeem en seroom. Dit stabiliseert na 2 jaar.</p> <p>A1 [Kootstra, 2010; KNGF Evidence Statement Borstkanker, 2011]</p>
Niveau 1	<p>Het beperkt uitvoeren van schouderbewegingen in de eerste week postoperatief geeft minder wondvocht en seroom.</p> <p>Oefentherapie heeft een positief effect op het voorkomen van lymfoedeem en het uitvoeren van ADL.</p> <p>A1 [KNGF Evidence Statement Borstkanker, 2011]</p>
Niveau 1	<p>Bij patiënten met een verhoogd risico leidt regelmatig meten van beide armen in het eerste jaar postoperatief tot een vroege detectie van lymfoedeem. Bij volumetoename tussen 5 en 10% is een therapeutisch elastische kous gedurende 3 maanden een effectief hulpmiddel.</p> <p>A1 [KNGF Evidence Statement Borstkanker, 2011]</p>
Niveau 1	<p>Compressietherapie – als onderdeel van CDT - leidt tot een significante volumereductie bij lymfoedeem van de arm.</p> <p>A1 [KNGF Evidence Statement Borstkanker, 2011] B [Damstra, 2009]</p>
Niveau 1	<p>De behandeling van lymfoedeem moet worden afgesloten met het levenslang dragen van een therapeutisch elastische kous.</p> <p>A1 [KNGF Evidence Statement Borstkanker, 2011]</p>
Niveau 3	<p>Risicofactoren voor het ontwikkelen van postmastectomie pijnsyndroom zijn eerdere behandeling voor mammacarcinoom, tumorlocatie in laterale bovenkwadrant, jongere leeftijd en okselklierdissectie.</p> <p>B [Vilholm, 2008]</p>

### Overwegingen:

Lymfoedeem

Als er geen ADL beperkingen met onderliggende stoornissen in spier- en gewrichtsfunctie zijn, kan ook worden overwogen om de patiënt door te verwijzen naar een huidtherapeut in plaats van naar de fysiotherapeut.

## Gevolgen vervroegde menopauze

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in revisie.

Alle patiënten met mammacarcinoom die adjuvante systemische behandeling ondergaan wordt geadviseerd:

- voldoende lichaamsbeweging, met name lopen en vooral voorkomen van immobiliteit, én
- voldoende inname van calcium (1.000 - 1.200 mg dd.), dat wil zeggen naast basisvoeding vier eenheden zuivel of plakken kaas, dan wel suppletie met calciumtabletten.

De Gezondheidsraad adviseert voor vrouwen > 50 jaar met een lichte huidskleur die voldoende buiten komen extra vitamine D (vitamine D2 = ergocalciferol of D3 = colecalciferol) gebruik van 10 microgram dd. = 400 IE. Voor vrouwen > 50 jaar met een donkere huidskleur of met lichaamsbedekkende kleding is dit 20 microgram dd. = 800 IE. Hiermede wordt de huidige streefwaarde voor de vitamine D spiegel in bloed (25 OH vitamine D spiegel = calcidiolspiegel) van 50 - 75 nMol/L bereikt.

Botdichtheidmeting (BMD) door middel van een DEXA-scan wordt aanbevolen bij:

- niet-traumatische (wervel-)fracturen
- postmenopauzale vrouwen die behandeld worden met aromataseremmers,
- vrouwen na een premature menopauze < 45 jaar.
- vrouwen die tamoxifen gebruiken gedurende de premenopauze
- Bij (combinaties van) andere risicofactoren zoals genoemd in tabel 1

Tijdstip van meting van BMD

- Bij postmenopauzale vrouwen in de beginfase van de behandeling met aromataseremmers
- Bij premenopauzale vrouwen rond een jaar na de ovariële uitval cq behandeling met alleen tamoxifen

Vervolgmetingen tijdens de hormonale behandeling:

- Bij een T-score van -1 tot -2,5 zonder doorgemaakte fracturen en/of zonder behandeling met botresorptieremmers wordt naast bovengenoemde stimulering van lichamelijke activiteit, en suppletie van calcium en vitamine D herhaling van het onderzoek na (telkens) 1 tot 2 jaar geadviseerd. Bij een T-score > -1 (normaal) kan deze termijn langer zijn.
- Bij het optreden van niet traumatische fracturen
- Tijdens gebruik van botresorptieremmers om de 2-3 jaar

Behandeling met botresorptieremmers

- Behandeling met bisfosfonaten gedurende 2 tot 5 jaren wordt geadviseerd bij een T-score van  $\leq$  -2,5 (= osteoporose)
- Behandeling met bisfosfonaten gedurende 2 tot 5 jaren wordt geadviseerd bij een T-score van -2 tot -2,5 indien er sprake is van:
  - ◆ fracturen
  - ◆ een premature menopauze
  - ◆ tamoxifen gebruik tijdens de premenopauze
  - ◆ gebruik van aromataseremmers in de postmenopauze
- Bij een T score van -1 tot -2,5 kan een inschatting van het fractuurrisico gedurende de komende 10 jaren door middel van de WHO Fracture Risk Assessment Tool (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) de betreffende patiënt en artsen helpen bij de indicatiestelling voor behandeling met bisfosfonaten
- Patiënten > 50 jaar met recente niet traumatische wervelfracturen komen, ongeacht de T score, voor behandeling in aanmerking
- Langdurig (> 3 maanden, > 7,5 mg dd) gebruik van corticosteroïden is een indicatie voor behandeling met botresorptieremmers

- Bij orale therapie met bisfosfonaten (en andere behandelingen) is motiverende ondersteuning vereist voor goede compliance

#### Welke Botresorptieremmer?

- Alle moderne beschikbare bisfosfonaten hebben een bewezen gunstig effect op de BMD en op preventie van wervelfracturen en meestal ook op niet-wervelfracturen. Voor fractuurpreventie bij vrouwen (zonder therapeutische oestrogendepletie) als eerste keuze de oraal toe te passen middelen alendronaat en risedronaat genoemd met als goede, ook i.v. toepasbare alternatieven ibandronaat en zoledronaat.
- Bij patiënten met mammacarcinoom kan verlies van botdichtheid worden gecorrigeerd met zoledronaat, risedronaat of ibandronaat en clodronaat.
- Bij postmenopauzale vrouwen met mammacarcinoom die aromataseremmers gebruiken kan botdichtheid ook worden gecorrigeerd met denosumab (s.c. injectie).

#### Literatuurbespreking:

##### Hormonale suppletie therapie

Hormonale suppletie therapie (HST) is logischerwijs de doeltreffendste methode om klachten van een vervroegde menopauze te bestrijden, echter HST wordt sterk ontraden bij patiënten die in opzet curatief behandeld zijn voor mammacarcinoom. De motivering hiervoor is gelegen in de bevindingen dat HST bij gezonde vrouwen het risico op het ontstaan van mammacarcinoom verhoogt, met name wanneer oestrogeen-progestageen combinaties worden gebruikt [Chlebowski, 2003]. Het hardste argument tegen het gebruik van HST is de bevinding uit gerandomiseerd onderzoek dat voor vrouwen die in opzet curatief werden behandeld voor mammacarcinoom HST de kans op een recidief verhoogt [Holmberg, 2004]. In de gerandomiseerde (Liberate) studie bij ruim 3.000 patiënten, bleek eveneens dat tibolone weliswaar de vasomotorische klachten en osteoporose verminderde, maar de kans op een recidief verhoogde [Kenemans, 2009]. Dit laat onverlet dat menopauzale klachten een aanzienlijke inbreuk kunnen maken op de kwaliteit van leven. Zorgvuldige afweging, met de patiënte, van de ernst van de klachten en de voor de betrokken situatie specifieke risico's van interventies moeten tot oplossingen leiden die toegesneden kunnen zijn op de specifieke klacht. HST is overigens in combinatie met tamoxifen niet effectief in het beteugelen van menopauzale klachten. Het gebruik van niet hormonale alternatieve medicatie is effectief en veelbelovend: serotonine heropnameremmers (SSRI's: venlafaxine (low dose 37,5-75 mg), paroxetine en fluoxetine) of GABA (low dose 300-900 mg).

Er werd een Cochrane review uitgevoerd van 16 gerandomiseerde studies, waaruit blijkt dat clonidine, gabapentine en bepaalde antidepressiva effectief lijken om de frequentie en ernst van opvliegers te verminderen. Echter, de resultaten kunnen een overschatting zijn door hoge uitval van patiënten in de studies [Rada, 2010]. In combinatie met tamoxifen moet gebruik van paroxetine en fluoxetine vermeden worden.

Slijmvliesproblemen kunnen lokaal behandeld worden met niet hormonale vochtinbrengende crèmes en glijmiddel (KY gel, Hyaluronzuur, estriol crème kortdurend). Als een jonge vrouw na een doorgemaakt mammacarcinoom hormonale therapie krijgt en zwanger wil worden, kan dit de hormonale therapie doorkruisen.

##### Preventie van botverlies en osteoporose

De richtlijn osteoporose en fractuurpreventie [CBO, 2010] beschrijft risicofactoren voor de aanwezigheid van osteopenie, osteoporose en daarmee samenhangende fracturen. Een samenvatting van de aspecten die van belang zijn bij patiënten die behandeld worden voor een mammacarcinoom wordt hieronder weergegeven.

##### *Hormonale therapie en osteoporose*

Bij vrouwen met mammacarcinoom kunnen vooral hormonale effecten van adjuvante behandeling de kans op botverlies vergroten. Dit komt door (toegenomen) depletie van oestrogenen, van belang voor een optimale conditie van trabeculair- en in mindere mate corticaal bot. Vervroegde (tijdelijke) uitval van de ovariële functie door ovariectomie, LHRH analogen of ten gevolge van chemotherapie leidt tot een afname van de botmineraaldichtheid (BMD) van 4-10% gedurende de eerste jaren [Bruning, 1990; Delmas, 1997; Saarto, 1997; Shapiro, 2001; Greenspan, 2007; Gnant, 2008, Hershman 2010]. Na terugkeer van de

menstruele cyclus herstelt de botdichtheid zich weer (deels) [Gnant, 2008]. Bij gebruik van aromataseremmers bij postmenopauzale vrouwen is de kans op extra botverlies en fracturen significant hoger dan bij gebruik van tamoxifen of placebo [Coleman, 2007; Perez, 2006; Eastell, 2006; Confravreux, 2007; Forbes, 2009; Rabaglio, 2009]. Daarentegen is het effect van selectieve estrogenreceptor modulatoren (SERM's) op het botmetabolisme minder eenduidig: bij premenopauzale vrouwen wordt door tamoxifen beperkt (tot 4% na 3 jaren) botverlies geïnduceerd [Powels, 1996; Vehmanen, 2006]. Bij gebruik van een LHRH analoog plus tamoxifen is het botverlies (-11,6% na 3 jaren) kleiner dan tijdens de combinatie LHRH en aromataseremmer (-14% na 3 jaren) [Gnant, 2008]. Bij postmenopauzale vrouwen hebben de meeste SERM's een beschermend effect op het bot met ook een reductie in de kans op heupfracturen [Powles, 1996; Vehmanen, 2006, Vestergaard, 2008, Cooke 2008].

Maatregelen voor patiënten met een verhoogd risico op botverlies en fracturen betreffen een advies voor voldoende lichaamsbeweging [Schwartz, 2007; Martyn-St James, 2008] en voldoende inname van calcium en vitamine D. Daarnaast kunnen medicamenteuze interventies aan de orde komen. Toediening van zoledronaat aan patiënten die werden behandeld met LHRH analogen plus tamoxifen of anastrozol kan het vastgestelde botverlies als gevolg van de endocriene behandeling (maximaal ruim 1 SD in T score (10% verlies) na 3 jaren) voorkomen [Gnant, 2008; Hershman, 2010]. Greenspan (2007) vond bij een kleine groep patiënten (n=87) dat behandeling met risedronaat botverlies als gevolg van door chemotherapie geïnduceerde uitval van de ovariële functie significant verminderde. Bisfosfonaten zijn bewezen effectief bij de preventie van botverlies tijdens gebruik van aromataseremmers bij postmenopauzale vrouwen zoals aangetoond door Confravreux met risedronaat (2007), Brufsky met zoledronaat (2008), en Lester met ibandronaat (2008). Maar de effecten van bisfosfonaten op preventie van fracturen bij patiënten met mammacarcinoom zijn minder eenduidig. Valachis (2010) vond in een meta analyse van 14 gerandomiseerde trials dat behandeling met bisfosfonaten bij patiënten die adjuvante hormonale therapie kregen niet leidde tot een significante reductie van fracturen.

Denosumab remt de door ligand geactiveerde Receptor Activator van de Nucleaire factor Kappa B (RANK-L) op (pre-)osteoclasten, en daarmee de osteoclasten activiteit en botverlies. Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose of met een botdichtheid van T -1 tot < T -2,5 en gebruik van aromataseremmers nam tijdens gebruik van denosumab, 60 mg s.c. per half jaar, de botdichtheid in de wervelkolom of daarbuiten statistisch significant toe met 7-9% respectievelijk 3-6% [Ellis, 2008; Smith, 2009; Cummings, 2009]. Daarbij daalde bij het aantal fracturen met ongeveer 70% [Smith, 2009; Cummings, 2009]. De registratie voor denosumab betreft vrouwen met osteoporose en ook postmenopauzale vrouwen die aromataseremmers gebruiken. Denosumab is dus een alternatief voor bisfosfonaten, zeker indien daartegen contra-indicaties of andere beperkingen bestaan. Een belangrijk bezwaar is nog dat mogelijke langetermijn implicaties van langdurige remming van RANK-L onbekend zijn.

Men dient zich te realiseren dat de meeste van deze aanbevelingen in de doelgroep (patiënten met mammacarcinoom) niet prospectief op effectiviteit zijn onderzocht.

### *Diagnostiek*

De botmineraaldichtheid (Bone Mineral Density, BMD) wordt meestal gemeten door middel van Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ter plaatse van de laagthoracale wervelkolom en/of de heup. Men spreekt van osteopenie respectievelijk osteoporose indien de BMD, ongeacht de lokalisatie, > 1 respectievelijk > 2,5 SD lager is dan de gemiddelde BMD van jong volwassenen (T-score).

Het opsporen van wervelfracturen kan met gestandaardiseerde beeldvormende technieken van de laterale wervelkolom.

### *Indicaties voor meting van de BMD*

De richtlijn voor osteoporose en fractuurpreventie [CBO, 2010] geeft adviezen voor de indicatie voor het verrichten van een bepaling van de BMD en voor therapeutische interventies, deze zijn uitgewerkt in de aanbevelingen.

### *Indicaties voor therapie*

De ASCO richtlijn voor vrouwen met primair mammacarcinoom [Hillner, 2003] adviseert behandeling met bisfosfonaten bij een T-score van  $\leq -2,5$ , ongeacht de aanwezigheid van fracturen, maar is bij T-scores van -1 tot -2,5 veel terughoudender dan de richtlijn osteoporose en fractuurpreventie [CBO, 2010]. Er is voor gekozen om de therapieadviezen van deze laatste richtlijn in de aanbevelingen op te nemen.

### *Duur van de behandeling met botresorptieremmers, controle en compliance.*

In de richtlijn osteoporose en preventie van fracturen wordt een behandelduur van 1,5-5 jaar genoemd. Bij de meeste vrouwen met mammacarcinoom werd de bisfosfonaat behandeling gedurende de periode van adjuvante hormonale therapie voortgezet. Evaluatie van de BMD tijdens behandeling met bisfosfonaten



wordt in de osteoporoserichtlijn terughoudend geadviseerd, en dan om de 2 tot 3 jaar. Bijzondere aandacht dient te worden geschonken aan de compliance van orale behandeling met bisfosfonaten. Deze bedroeg in de fractuurstudies gemiddeld slechts 50% na 1-2 jaar [Kothawala, 2007]. Voor denosumab gelden overeenkomstige adviezen.

### Conclusies:

Niveau 1	HST verhoogt het risico op het ontstaan van mammacarcinoom bij gezonde vrouwen. Voor patiënten na behandeling van mammacarcinoom geeft HST een verhoogde kans op een recidief. A2 [Chlebowski, 2003; Holmberg, 2004; Kenemans, 2009]
Niveau 1	Clonidine, gabapentine en bepaalde antidepressiva lijken effectief om de frequentie en ernst van opvliegers te verminderen. A1 [Rada, 2010]
Niveau 1	Vroeg ingetreden menopauze, premenopauzaal gebruik van tamoxifen en postmenopauzaal gebruik van aromataseremmers zijn risicofactoren voor het optreden van osteoporose. A2 [Delmas, 1997; Saarto, 1997; Shapiro, 2001; Greenspan, 2007; Gnant, 2008; Coleman, 2007; Perez, 2006; Eastell, 2006; Hershman, 2010; Forbes, 2009; Rabaglio, 2009] B [Confavreux, 2007] C [Bruning, 1990]
Niveau 1	Bij alle vrouwen met een verhoogd risico op botverlies dient optimalisering van de calcium en vitamine D inname te worden nagestreefd. Daarbij geldt tevens het advies voor voldoende lichaamsbeweging. A1 [CBO, 2010]
Niveau 1	Het is voldoende aangetoond dat gebruik van bisfosfonaten het botverlies als gevolg van oestrokeendepletie door behandeling van mammacarcinoom significant beperkt. Voor denosumab is dit ook aangetoond voor postmenopauzale vrouwen die aromataseremmers gebruiken. A2 [Delmas, 1997; Saarto, 1997; Greenspan, 2007; Gnant, 2008; Brufsky, 2007; Lester, 2008; Ellis, 2008] B [Confavreux, 2007]
Niveau 1	Het is niet eenduidig aangetoond dat behandeling met bisfosfonaten bij hormonale adjuvante therapie ook tot preventie van fracturen leidt. A1 [Valachis, 2010; Ellis, 2008]

### Overwegingen:

Het gebruik van hormonale anticonceptie wordt ontraden op grond van dezelfde argumenten als bij HST. Een Mirenaspiraal kan worden overwogen bij hormoonreceptor negatieve tumoren. Onderbouwende literatuur ontbreekt voornamelijk.

## Psychosociale klachten en vermoeidheid

### Aanbevelingen:

Deze module is in 2017 gereviseerd

#### Communicatie over seksuele problemen

Er wordt geadviseerd dat de mogelijke gevolgen voor seksualiteit bij patiënten met borstkanker door medisch specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen voorafgaand aan een behandeling, bespreekbaar gemaakt worden. De werkgroep is van mening dat hierover taakafspraken dienen te worden gemaakt.

Er wordt geadviseerd om tijdens de gehele behandeling – en ook in de nazorg - regelmatig klachten en gevolgen van kanker en de behandeling op het gebied van (intimiteit en) seksualiteit actief op te sporen middels systematische signalering.

#### Interventies bij seksuele problematiek

Er wordt geadviseerd om bestaande problematiek op het gebied van seksualiteit goed uit te vragen voor een adequate verwijzing en draagvlak voor de in te zetten interventie.

Er wordt geadviseerd dat medisch specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen tijdens de gehele behandeling – en ook in de nazorg bij bestaande problematiek op het gebied van seksualiteit patiënten informeren over aanvullende hulpverlening op dit gebied. De werkgroep is van mening dat indien nodig verwezen moet worden naar andere hulpverleners of ondersteunende groepen/instanties.

Er wordt geadviseerd om de mogelijkheden voor aanvullende hulpverlening bij bestaande problematiek op het gebied van seksualiteit voor de eigen instelling goed in kaart te brengen en afspraken te maken over het verwijsbeleid.

#### Interventies voor stressverlichting en/of voorkomen problemen binnen gezin

De werkgroep is van mening dat medisch specialisten, verpleegkundig specialisten en gespecialiseerde verpleegkundigen problemen bij partner en/of kinderen ten gevolge van de behandeling van borstkanker dienen te signaleren middels een gevalideerd meetinstrument als de Lastmeter.

Er wordt aanbevolen om partner en/ of kinderen te betrekken tijdens de behandelingen; te informeren over de behandelingen en de gevolgen van de ziekte en behandelingen.

De werkgroep is van mening dat in de beginfase (diagnose) de praktische zaken binnen het gezin aan de orde moeten komen. Er moet aandacht zijn voor de relaties binnen het gezin en er dient besproken te worden welke gevolgen de behandeling van borstkanker op deze relaties kan hebben.

De werkgroep is van mening om patiënten te wijzen op oa de website: [kankerspoken.nl](http://kankerspoken.nl). Hulpverleners wordt aangeraden om de handleiding '[Begeleiding van kinderen als een ouder kanker heeft](#)' te raadplegen.

#### Vermoeidheid

De werkgroep is van mening dat cognitieve gedragstherapie en/of fysieke therapie mogelijk helpen ter vermindering van vermoeidheid na behandeling voor borstkanker.

### Literatuurbespreking:

#### Communicatie over seksuele problemen

Uit een Nederlands onderzoek naar de seksuele en reproductieve gezondheid van jonge vrouwen met borstkanker komt naar voren dat 50% van deze vrouwen één of meerdere seksuele dysfuncties ervaart. Ook liet dit onderzoek zien dat tijdens een behandeling met hormonale therapie significant vaker seksuele dysfuncties voorkomen in tegenstelling tot de vrouwen die deze behandeling niet hebben ondergaan [Kedde en Haastrecht 2009]. Het risico op seksuele dysfuncties is groter bij een abrupt verlies van ovariële functie en bij behandeling met aromataseremmers [Schover 2013]. Studies laten zien dat vrouwen na de

behandeling frequent en ook op langere termijn seksuele problemen hebben die niet verdwijnen of afnemen in de tijd [Rowland 2009].

Seksualiteit wordt door behandelaars als een belangrijk zorgaspect benoemd. Echter de verantwoordelijkheid voor dit zorgaspect wordt onvoldoende genomen en seksualiteit wordt niet standaard besproken [Jun 2011, Taylor 2011]. Zorgverleners ervaren het bespreken van seksualiteit soms ongepast en voelen zich hiermee niet altijd op hun gemak. De beschikbare tijd binnen de dagelijkse praktijk speelt ook een rol, waardoor seksualiteit vaak onvoldoende prioriteit heeft [Taylor 2011].

Twee systematische reviews evalueerden interventies gericht op seksuele problemen ten gevolge van de diagnose en/of behandeling van borstkanker [Scott 2009, Taylor 2011]. Er zijn vijf RCT's, geïncorporeerd in deze reviews, relevant voor deze uitgangsvraag [Marcus 2010, Schover 2006, Baucom 2009, Christensen 1983, Allen 2002]. Op basis van de gegevens gerapporteerd door Taylor werd het overzicht in tabel 1 gemaakt.

Er werden ook twee RCT's gevonden [Boesen 2011, Jun 2011]. Boesen randomiseerde 210 vrouwen met stadium I-IIIa borstkanker naar existentiële-cognitieve groepstherapie of een niet nader omschreven controle-interventie. Jun randomiseerde 45 vrouwen met stadium I-III borstkanker naar een programma gericht op de verbetering van het seksleven of een niet nader omschreven controle-interventie. In alle zeven RCT's maakte het ter sprake brengen van mogelijke seksuele problemen deel uit van een ruimere interventie. In totaal werden 817 vrouwen geïncorporeerd.

Tabel 1. Overzicht van de geïdentificeerde RCT's

Studie	N	Interventie
Allen 2002	164	Probleemoplossingstechnieken
Baucom 2009	14	Koppel communicatietechnieken
Boesen 2011	210	Existentiële-cognitieve groepstherapie
Christensen 1983	20	Communicatie- en probleemoplossingstechnieken
Jun 2011	45	Programma gericht op de verbetering van het seksleven
Marcus 2010	304	Telefoon counseling
Schover 2006	60	Peer counseling

#### Kwaliteit van het bewijs

De review van Taylor is van matige kwaliteit. De zoektocht naar literatuur was van goede kwaliteit, maar de kwaliteitsbeoordeling van de geïncorporeerde studies werd onvoldoende gerapporteerd. De review van Scott was van mindere kwaliteit door het ontbreken van een gedetailleerde beschrijving van de literatuurzoektocht en de kwaliteitsbeoordeling. In de review van Taylor werd enkel de studie van Allen als een goede RCT genoemd. Zowel de RCT van Boesen als die van Jun had een hoog risico op bias door de afwezigheid van blinding van de effectbeoordelaars en het niet uitvoeren van een intention-to-treat analyse.

#### Effect op levenskwaliteit

Het effect op levenskwaliteit werd niet gerapporteerd in de reviews van Taylor en Scott. Boesen vond geen significant effect van existentiële-cognitieve groepstherapie op de levenskwaliteit na 1 maand (effectschatting -4,6; 95%CI -11,4-2,3; p=0,19), 6 maanden (effectschatting -0,6; 95%CI -7,0-5,8; p=0,85) en 12 maanden (effectschatting 2,1; 95%CI -4,5-8,7; p=0,54).

#### Effect op seksuele tevredenheid

Taylor rapporteerde de afwezigheid van een significant effect van *peer counselling* op de *female sexual function inventory* in de RCT van Schover. Ook Allen vond geen significant effect van probleemoplossingstechnieken op de Cancer Rehabilitation Evaluation System (CARES) schaal [Allen 2002]. Marcus vond daarentegen wel een significant effect van telefoon counseling op de *Sexual Dysfunction Scale* [Marcus 2010]. Ook Baucom vond een (groot) effect van koppel communicatietechnieken op de *Derogatis Inventory of Sexual Functioning*, maar de sample size van deze studie was zeer klein [Baucom 2009]. Christensen vond een significant effect van communicatie- en probleemoplossingstechnieken op de sexual satisfaction scale [Christensen 1983]. Boesen vond geen significant effect van existentiële-cognitieve groepstherapie op de seksuele functie

(gemeten met de EORTC schaal) na 1 maand (effectschatting -5,3; 95%CI -11,3-0,6; p=0,08), 6 maanden (effectschatting -2,1; 95%CI -7,9-3,7; p=0,48) en 12 maanden (effectschatting -0,3; 95%CI -1,8-1,3; p=0,75) [Boesen 2011].

Jun vond geen significant effect van een programma, gericht op de verbetering van het seksleven, op de seksuele interesse (gemeten met de CARES schaal; gemiddeld verschil -0,24 versus -0,06; p=0,45) [Jun 2011]. Het effect op seksuele tevredenheid, gemeten met een gevalideerde Koreaanse schaal, was wel statistisch significant (gemiddeld verschil 5,26 versus -3,39; p<0,01).

#### Effect op relationele tevredenheid

Het effect op relationele tevredenheid werd niet gerapporteerd in de reviews van Taylor en Scott [Scott 2009, Taylor 2011]. Boesen vond geen significant effect van existentiële-cognitieve groepstherapie op de onderdelen 'congruentie' en 'empathie' van de Rarret-Lennard Relationship Inventory na 1 maand (p=0,54 en 0,75 respectievelijk), 6 maanden (p=0,43 en 0,12 respectievelijk) en 12 maanden (p=0,75 en 0,45 respectievelijk) [Boesen 2011].

#### Effect op zorgtevredenheid

Geen enkele studie rapporteerde het effect op de zorgtevredenheid.

### Interventies bij seksuele problematiek

Vrouwen met borstkanker ervaren diverse veranderingen rondom hun seksualiteit. Deze veranderingen worden veroorzaakt door zowel de operatie als door (neo)adjuvante behandelingen. Seksueel functioneren is een belangrijk aspect binnen de kwaliteit van leven [Schover 2013, Taylor 2011]. Het zorgaanbod rondom seksualiteit is vaak beperkt en er wordt binnen de dagelijkse praktijk slechts beperkt aandacht aan gegeven [Jun 2011, Kedde en Haastrecht 2008]. Er is onvoldoende inzicht in de zorgvraag rondom seksualiteit binnen deze patiëntengroep. Niet iedere patiënt ervaart evenveel belangstelling of noodzaak voor zorg rondom seksualiteit. Recent onderzoek naar de zorgbehoefte rondom seksuele gezondheid bij vrouwen na behandeling voor een gynaecologische- of borstkanker laat zien dat hier onvoldoende aandacht voor is. Hill (2011) wees uit dat 7% van de vrouwen medische zorg had gekregen rondom seksuele aspecten terwijl ruim 41% geïnteresseerd was in het ontvangen van zorg rondom seksualiteit.

Een goede classificatie van seksuele problemen bij vrouwen na de behandeling is moeilijk en er is een gebrek aan gedegen onderzoek naar de vermindering van seksuele problemen na de behandeling. Een verbeterde screening en classificatie van seksuele problemen zou er voor kunnen zorgen dat interventies meer effectief en op maat aan de behoefte van de individuele patiënt kunnen worden aangeboden [Taylor 2011].

Twee systematische reviews evalueerden interventies gericht op seksuele problemen ten gevolge van de diagnose en/of behandeling van borstkanker [Scott 2009, Taylor 2011]. De review van Taylor is de meest recente en volledige, hoewel er een goede overlap bestaat tussen de geïncloseerde RCT's in beide reviews. In totaal bleken drie RCT's, geïncloseerd in deze reviews, relevant voor deze uitgangsvraag [Ganz 2000, Kalaitzi 2007, Rowland 2009]. Op basis van de gegevens gerapporteerd door Taylor werd het overzicht in tabel 1 gemaakt.

De literatuurzoektocht identificeerde nog één andere RCT [Duijts 2012]. Duijts randomiseerde 422 vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker en menopauzale symptomen naar cognitieve gedragstherapie, oefentherapie, een combinatie van beiden of een wachtlijst controlegroep. In totaal werden 610 vrouwen geïncloseerd in de vier geselecteerde RCT's.

Tabel 1. Overzicht van de geïdentificeerde RCT's

Studie	N	Interventie
Duijts 2012	422	Cognitieve gedragstherapie en/of oefentherapie
Ganz 2000	76	Geïndividualiseerd zorgplan
Kalaitzi 2007	40	Communicatie- en seksuele therapie
Rowland 2009	72	Educatie, communicatievaardigheden en seksuele therapie

#### Kwaliteit van het bewijs

De review van Taylor (2011) is van matige kwaliteit. De zoektocht naar literatuur was van goede kwaliteit, maar de kwaliteitsbeoordeling van de geïncloseerde studies werd onvoldoende gerapporteerd. De review van Scott (2009) was van mindere kwaliteit door het ontbreken van een gedetailleerde beschrijving van de

literatuurzoektocht en de kwaliteitsbeoordeling. In de review van Taylor werd geen enkele studie als methodologisch goed beschouwd. De RCT van Duijts (2012) had een hoog risico op bias door de afwezigheid van blinding van de effectbeoordelaars en een onduidelijke allocation concealment.

#### Effect op seksuele opwinding en verlangen

Taylor (2011) rapporteerde een verbeterd seksueel functioneren (gemeten met de CARES schaal) met een geïndividualiseerd zorgplan in de RCT van Ganz (2000). Kalaitzi vond significante effecten van communicatie- en seksuele therapie op sommige onderdelen van een (niet nader omschreven) checklist die de seksualiteit en lichaamsbeeld evalueert [Kalaitzi 2007]. Rowland vond geen significante effecten van educatie, communicatievaardigheden en seksuele therapie op specifieke seksuele uitkomsten, maar wel op de algemene seksuele tevredenheid [Rowland 2009].

Duijts vond enkel een significant effect van de combinatie van cognitieve gedragstherapie en oefentherapie op de *sexual activity questionnaire* na 6 maanden [Duijts 2012].

#### Effect op lichaamsbeeld

Het effect op lichaamsbeeld werd niet gerapporteerd in de reviews van Taylor (2011) en Scott (2009). Er zijn geen significante verschillen gevonden tussen de vier behandelgroepen wat betreft het lichaamsbeeld gemeten met de QLQ-BR23 [Duijts 2012]. Kwantitatieve resultaten werden echter niet gerapporteerd.

#### Effect op zelfbeeld

Geen enkele studie rapporteerde het effect op het zelfbeeld.

### **Interventies voor stressverlichting en/of voorkomen problemen binnen gezin**

Patiënten die te maken krijgen met borstkanker blijken 25-33% distress (stress ten gevolge van de behandelingen en klachten zoals pijn, angst, depressie en onzekerheid) te ervaren. Een risicogroep is de jonge patiënt met een borstkanker (<45 jaar). De literatuur laat zien dat partners ook reageren met verhoogde angst en depressie op de diagnose borstkanker (20-40%) [Cochrane 2011, Kayser 2010]. Ongeveer 20-25% van de kinderen geeft aan emotionele en/of gedragsproblemen te hebben. Vooral adolescente dochters en zonen in de lagere schoolleeftijd lopen risico. De prevalentie van deze problemen neemt in de loop van het eerste jaar na diagnose af. Een derde van de kinderen blijft langdurig problemen houden [Richtlijn borstkanker 2012].

De diagnose en behandeling kunnen een effect hebben op de kwaliteit van leven van patiënten, hun partners en/of kinderen. Voor de partners kan de diagnose borstkanker een groot effect hebben. Partners kunnen moeite hebben met hun kwetsbaarheid en het moeilijk vinden om steun te bieden tijdens allerlei veranderingen binnen de relatie en het gezin. Patiënten geven aan dat hun partners hun belangrijkste ondersteuning zijn [Kayser 2010, Badr 2013].

#### Beschrijving van de studies

Vier systematische reviews evalueerden koppel-gebaseerde interventies bij vrouwen met borstkanker [Hopkinson 2012, Badr 2013, Scott 2009, Taylor 2011]. De reviews van Hopkinson en Badr zijn de meest recente en volledige, en includeren ook alle relevante studies die in de reviews van Scott en Taylor zijn opgenomen. Deze laatste twee worden hier dan ook niet verder besproken. De reviews van Hopkinson en Badr handelen over kanker in het algemeen, maar laten wel een narratieve bespreking toe van de studies die betrekking hebben op borstkanker.

Hopkinson includeerde vier gerandomiseerde studies met hoofdzakelijk (psycho-)educatieve interventies, counseling en/of koppeltherapie [Baucom 2009, Budin 2008, Northouse 2005, Badger 2007]. Drie van deze studies includeerden echter niet alleen gezinsleden als partner en zijn daarom niet bruikbaar voor deze uitgangsvraag [Budin 2008, Northouse 2005, Badger 2007], en in alle studies was de mediane leeftijd 50 jaar of meer.

Badr includeerde zeven gerandomiseerde studies, waarvan er drie ook door Hopkinson geïnccludeerd werden. De vier andere studies evalueerden hoofdzakelijk interventies gericht op communicatievaardigheden, probleemoplossingen, seksueel functioneren of een combinatie ervan [Christensen 1983, Kalaitzi 2007, Kayser 2010, Manne 2005]. Deze vier studies includeerden telkens vrouwen met borstkanker en hun levenspartner. In drie van deze studies bedroeg de gemiddelde leeftijd minder dan 50 jaar. Twee studies rapporteerden geen uitkomsten voor de partners, en zijn dan ook niet relevant voor de beantwoording van deze uitgangsvraag [Kalaitzi 2007, Manne 2005].

In totaal zijn er dus drie relevante gerandomiseerde studies beschikbaar in de reviews van Hopkinson en Badr, hoewel geen enkele van deze studies alleen jonge patiënten includeerde (tabel 1).

*Tabel 1. Overzicht van de geïdentificeerde RCT's in de reviews van Hopkinson en Badr.*

Auteur	N	Leeftijd	Interventie
Kayser 2010	63 koppels	Gemiddeld: 46 jaar	Coping- en communicatievaardigheden, seksuele counseling
Baucom 2009	14 koppels	Mediaan: 50 jaar	Communicatietraining, probleemoplossing, seksuele counseling
Christensen 1983	20 koppels	Gemiddeld: 40 jaar	Counseling gericht op communicatievaardigheden, probleemoplossing, lichaamsbeeld en seksualiteit

Aanvullend werd nog een observationele studie met before-after design gevonden die 9 koppels includeerde [Cochrane 2011]. De partners ondergingen de 'Helping Her Heal' interventie, bestaande uit cognitieve gedragstherapie. De gemiddelde leeftijd van de vrouwen bedroeg 52,7 jaar.

#### Kwaliteit van het bewijs

De reviews van Hopkinson en Badr zijn beiden van goede kwaliteit [Hopkinson 2012, Badr 2013]. De literatuurzoektocht was van goede kwaliteit, hoewel beide reviews beperkt zijn tot de Engelstalige literatuur. Hopkinson evalueerde de geïnccludeerde studies met de Risk of Bias vragenlijst van de Cochrane Collaboration, maar rapporteerden enkel een globale score per studie. Badr gebruikte een aangepaste PEDro vragenlijst, maar rapporteerde geen individuele resultaten.

De studie van Cochrane had een hoog risico op bias door de afwezigheid van een randomisatie en blinding [Cochrane 2011].

#### Effectiviteit

In de reviews van Hopkinson en Badr worden de resultaten van de individuele studies enkel narratief besproken [Hopkinson 2012, Badr 2013]. Baucom rapporteerde een verbeterd psychisch functioneren (*Brief Symptom Inventory* en *Posttraumatic Growth Inventory*) en een verbeterd functioneren binnen de relatie (*Quality of Marriage Index* en *Derogatis Inventory of Sexual Functioning*) voor zowel de patiënten als hun partners, en dit tot één jaar na de interventie. Christensen rapporteerde een matige daling van het emotionele discomfort en een toegenomen seksuele bevrediging bij zowel de patiënten als hun partners. Kayser rapporteerde verbeteringen in het psychosociaal aanpassen bij zowel de patiënten als hun partners.

Cochrane vond bij de patiënten een verminderde angst (*State-Trait Anxiety Inventory Form Y*: pre 44 versus post 31,0;  $p=0,01$ ) en depressie (*Center for Epidemiologic Studies–Depression scale*: pre 18,3 versus post 10,4;  $p=0,01$ ). Significante verschillen werden echter niet gevonden bij de partners. De kwaliteit van de relatie verbeterde niet significant voor zowel de patiënten als hun partners.

#### Vermoeidheid

Er is geen literatuur gevonden die antwoord geeft op de uitgangsvraag welke interventies effectief zijn om de vermoeidheid die vrouwen na de behandeling van borstkanker ervaren te verminderen.

#### Conclusies:

##### Communicatie over seksuele problemen

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het ter sprake brengen van mogelijke seksuele problemen bij patiënten tijdens en na de behandeling van borstkanker (al dan niet als onderdeel van een ruimere interventie) geen effect heeft op de levenskwaliteit

*Boesen 2011*

Op basis van het beschikbare bewijs van zeer lage kwaliteit kan geen uitspraak gedaan worden over het effect op seksuele tevredenheid van het ter sprake brengen van mogelijke seksuele problemen bij patiënten tijdens en na de behandeling van borstkanker, gezien de heterogeniteit van de gerapporteerde resultaten

*Taylor 2011, Boesen 2011, Jun 2011*

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het ter sprake brengen van mogelijke seksuele problemen bij patiënten tijdens en na de behandeling van borstkanker (al dan niet als onderdeel van een ruimere interventie) geen effect heeft op de relationele tevredenheid.

*Boesen 2011*

Over het effect op zorgtevredenheid van het ter sprake brengen van mogelijke seksuele problemen bij patiënten tijdens en na de behandeling van borstkanker kan geen uitspraak gedaan worden in afwezigheid van gerandomiseerde studies.

#### **Interventies bij seksuele problematiek**

Op basis van het beschikbare bewijs van zeer lage kwaliteit kan geen uitspraak gedaan worden over het effect op seksuele opwinding en verlangen van interventies bij patiënten met seksuele problematiek tijdens en na de behandeling van borstkanker, gezien de heterogeniteit van de gerapporteerde resultaten.

*Taylor 2011*

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de combinatie van cognitieve gedragstherapie en oefentherapie na 6 maanden een significant effect heeft op de seksuele activiteit van patiënten met seksuele problematiek tijdens en na de behandeling van borstkanker.

*Duijts 2012*

Er is bewijs van lage kwaliteit dat cognitieve gedragstherapie en/of oefentherapie geen effect hebben op het lichaamsbeeld van patiënten met seksuele problematiek tijdens en na de behandeling van borstkanker.

*Duijts 2012*

Over het effect op het zelfbeeld van interventies bij patiënten met seksuele problematiek tijdens en na de behandeling van borstkanker kan geen uitspraak gedaan worden in afwezigheid van gerandomiseerde studies.

#### **Interventies voor stressverlichting en/of voorkomen problemen binnen gezin**

Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat counseling een significant positief effect heeft op het psychisch functioneren, het functioneren binnen de relatie, het emotionele discomfort, de seksuele bevrediging en het psychosociaal aanpassen van partners van vrouwen met borstkanker

*Hopkinson 2012, Badr 2013*

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat cognitieve gedragstherapie geen significant effect heeft op angst, depressie en de kwaliteit van de relatie van partners van vrouwen met borstkanker.

*Cochrane 2011*

#### **Vermoeidheid**

Er zijn geen conclusies beschreven.

#### **Overwegingen:**

##### **Communicatie over seksuele problemen**

In de WGBO (2013) is het bespreken van mogelijke gevolgen van de behandeling en eventuele alternatieven wettelijk vastgelegd. Vanwege het veelvuldig voorkomen van veranderingen of problemen op het gebied van seksualiteit bij vrouwen na de behandeling wordt het benoemen hiervan voorafgaand aan de behandeling, volgens de werkgroep als standaard onderdeel van geïnformeerde besluitvorming gezien.

Patiënten geven zelden zelf klachten aan op het gebied van seksualiteit en ook hulpverleners bespreken seksualiteit niet structureel [Jun 2011, Taylor 2011]. De gegeven zorg of aandacht op seksueel gebied mag niet afhankelijk zijn van de individuele hulpverlener. Daarom zijn afspraken over het bespreken en actief signaleren van mogelijke problemen op het gebied van seksualiteit nodig. Vanwege de vaak multidisciplinaire behandeling die binnen de ziekenhuizen op verschillende wijzen wordt georganiseerd is het maken van taakafspraken binnen de eigen instelling belangrijk. Patiënten kunnen ook gewezen worden op websites met informatie over (veranderingen) in seksualiteit tijdens en na behandeling van borstkanker.

Veranderingen op het gebied van seksualiteit kunnen zich op verschillende momenten in de behandel- en controlefase voordoen [Rowland 2009]. Het op verschillende momenten in de behandel- en controleperiode systematisch signaleren van seksuele veranderingen of problemen leidt tot structurele aandacht voor dit zorgaspect [[Richtlijn Herstel na Kanker 2011](#)]. Door het gebruik van een screenings instrument (waarbinnen seksualiteit wordt bevraagd) kan de zorgvraag rondom seksualiteit meer geformaliseerd en

gedocumenteerd worden en geïntegreerd worden als een regulier aandachtsgebied voor zorg aan deze patiëntengroep [[Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg 2017](#)].

### **Interventies bij seksuele problematiek**

De werkgroep is van mening dat informatie over de mogelijke gevolgen van borstkanker en de behandeling daarvan op het seksueel functioneren, kan bijdragen in het normaliseren en accepteren van bepaalde veranderingen. Hiermee wordt medicaliseren van veelvuldig voorkomende veranderingen mogelijk voorkomen. Patiënten kunnen ook gewezen worden op websites met informatie over (veranderingen) in seksualiteit tijde en na behandeling van borstkanker.

Door vroegsignalering en een gerichte anamnese op het gebied van seksuele problematiek kan een passende verwijzing plaatsvinden [Taylor 2011]. Vroegsignalering kan voorkomen dat patiënten onnodig lang last hebben van klachten die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden [[Richtlijn detecteren behoefte psychosociale zorg 2017](#), [Richtlijn Herstel na Kanker 2011](#)].

Gezien de biologische, relationele en psychosociale factoren die een rol lijken te spelen in seksuele problematiek na diagnose en behandeling van borstkanker is een interdisciplinaire aanpak te overwegen. Kennis van gespecialiseerde hulpverleners binnen (of buiten) de instelling en een efficiënt verwijsbeleid zijn van belang voor de praktische uitvoerbaarheid.

### **Interventies voor stressverlichting en/of voorkomen problemen binnen gezin**

Jonge vrouwen die behandeld worden voor borstkanker kunnen distress ervaren net als hun partners en/of kinderen. Systematische screening met behulp van een gevalideerd meetinstrument als de Lastmeter [Richtlijn borstkanker 2012] kan tot tijdige signalering van psychosociale problematiek leiden bij jonge vrouwen. Hierdoor kunnen problemen die binnen het gezin spelen opgespoord en besproken worden. Er kan bij psychosociale problematiek overwogen worden om cognitieve gedragstherapie of counseling aan te bieden [Hopkinson 2012, Badr 2013, Cochrane 2011].

Patiënten ervaren de steun van hun partner als meest belangrijk [Kayser 2010]. In de praktijk blijkt niet structureel de problemen die binnen het gezin spelen besproken te worden met de hulpverlener. Tevens kunnen de behandelingen gevolgen hebben voor het gezin en dienen deze besproken te worden. De gegeven zorg of aandacht voor het gezin mag niet afhankelijk zijn van de individuele hulpverlener. Er zijn afspraken nodig over het signaleren en bespreken van problemen binnen het gezin.

### **Vermoeidheid**

De vermoeidheid, die kan optreden bij patiënten met kanker kan een direct gevolg zijn van de ziekte of van de behandeling. Ongeveer 20 tot 40 procent van de ex-kankerpatiënten hebben na 2 jaar na de behandeling last van vermoeidheid. De exacte verklaring voor vermoeidheid na borstkanker is nog niet gevonden. Wel lijkt de duur van de behandeling een rol te spelen. Hoe korter de behandeling, hoe kleiner de kans op (chronische) vermoeidheid.

Bij de meeste patiënten is de vermoeidheid kort na de operatie weer op het niveau van vlak voor de operatie. Vermoeidheid tijdens en vooral na radiotherapie komt frequenter voor. De graad van de vermoeidheid is afhankelijk van de dosis, de duur en de gebieden die bestraald worden. Vermoeidheid heeft niet altijd een lichamelijke oorzaak. Ook psychische en emotionele problemen kunnen een rol spelen. Het is bekend dat problemen bij verwerking van de (borst)kanker of de angst voor terugkeer ervan een rol spelen bij de instandhouding van de vermoeidheid. Ook verstoring van het slaap-waakritme, overgangsklachten (door endocriene therapie), pijn en verandering van lichaamsbeeld worden geassocieerd met vermoeidheid.

Verscheidende meta-analyses laten zien, dat cognitieve gedragstherapie en/of fysieke therapie baat kan hebben ter vermindering van vermoeidheid na (borst-)kanker [Puetz 2012, Gielissen 2007, Duijts 2011]. Deze studies geven aan, dat cognitieve gedragstechnieken en fysieke therapie psychosociaal functioneren en de kwaliteit van leven bij borstkankerpatiënten en overlevenden verbetert.



## Zorg voor de patiënt met gemetastaseerde ziekte

### Literatuurbespreking:

Door de sterk verbeterde behandeling van borstkanker en van de metastasen is de levensverwachting van patiënten met borstkanker toegenomen. De behandelingen en de symptomen van voortgeschreden ziekte hebben tot gevolg, dat er sprake kan zijn van een breed scala aan niet-tumorspecifieke klachten. Via [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl) - de database met richtlijnen voor de palliatieve zorg van IKNL - is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen te vinden. Zowel richtlijnen op [symptoomgebied](#), [levenseinde](#), als [overige](#) richtlijnen voor de palliatieve zorg zijn op Pallialine te vinden.

## Aanbevelingen nacontrole

### Literatuurbespreking:

Deze module is in redactionele revisie.

**Schema 1:** Nazorg in de eerste 5 jaar na diagnose/laatste mammografie voor operatie

	Patiënten zonder BRCA1/2 mutatie		Patiënten met BRCA1/2 mutatie		
	Klinisch onderzoek	Mammografie	Klinisch onderzoek	Mammografie	MRI
Plaats	ziekenhuis		ziekenhuis / P.E.T.		
	1 jaar	jaarlijks	1 jaar	jaarlijks	jaarlijks

NB1: De eerste mammografie en/of MRI na de behandeling moet ongeveer 1 jaar plaatsvinden na de laatste mammografie/MRI voor de operatie.

NB2: Controle met MRI in de algemene populatie wordt niet aanbevolen

NB3: Met name in het eerste jaar moet er aandacht zijn voor psychosociale begeleiding. Voor individueel nazorgplan, zie [Organisatie van zorg](#).

**Schema 2:** Nazorg (tenminste) 5 jaar na diagnose/laatste mammografie voor operatie

	Patiënten zonder BRCA1/2 mutatie		Patiënten met BRCA1/2 mutatie
< 60 jaar ten tijde van controle	na mastectomie	na MST	na mastectomie of MST
Plaats	Ziekenhuis		ziekenhuis / P.E.T.*
Klinisch onderzoek	-	jaarlijks	jaarlijks
Mammografie	jaarlijks	jaarlijks	jaarlijks
MRI	-	-	jaarlijks

60-75 jaar ten tijde van controle			
Regie	BOB	huisarts	ziekenhuis / P.E.T.
Klinisch onderzoek	-	jaarlijks	jaarlijks
Mammografie	2-jaarlijks**	2-jaarlijks	afhankelijk van de beoordeelbaarheid van de mammografie, 1- of 2-jaarlijks

> 75 jaar ten tijde van controle	controle overwegen te staken
----------------------------------	------------------------------

\*: Polikliniek Erfelijke Tumoren

\*\* : éénmaal per twee jaar

NB 1: Als de patiënt een mastectomie heeft ondergaan, kan zij na 5 jaar en indien ouder dan 60 jaar terugkeren naar het bevolkingsonderzoek (BOB). De specialist moet haar actief terugverwijzen naar het

BOB, omdat zij anders geen oproep krijgt.

NB 2: Als de patiënt een MST heeft ondergaan, kan zij na 5 jaar en indien ouder dan 60 jaar, worden terugverwezen naar de huisarts voor jaarlijks klinisch onderzoek, waarbij het mammografisch onderzoek om de 2 jaar gebeurt via het ziekenhuis waar patiënt tot dan toe werd gecontroleerd, in verband met positionerings- en beoordelingsproblemen van de geopereerde en bestraalde borst. De specialist moet haar actief terugverwijzen naar de huisarts.

NB 3: De duur van de nacontrole dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De terugverwijzing moet vergezeld gaan met duidelijke instructies voor nazorg en hoe te handelen in geval van klachten, zie Organisatie van zorg.

## Evaluatie van medisch handelen

### Literatuurbespreking:

#### Deze module is in redactionele revisie

De belangrijkste parameters om de kwaliteit van zorg op de lange termijn te evalueren bestaan uit overleving en locoregionaal recidief. Deze beide parameters zijn te achterhalen via burgerlijke stand en PALGA - respectievelijk. Als iets meer geëvalueerd dient te worden (bijvoorbeeld kwaliteit van leven, cosmetiek, lymfoedeem, schouderfunctie) kunnen verschillende strategieën gekozen worden, zoals:

- patiënten vragen éénmaal per 5 à 10 jaar langs te komen - en een zogenaamde late effecten poli opzetten, ofwel
- alleen evalueren binnen een geprotocolleerde onderzoekssetting.

Voor deze richtlijn volstaat het te zeggen dat er aandacht moet zijn voor het evalueren van eigen handelen en opleiding, maar dat daar nog een efficiënte strategie voor ontwikkeld moet worden.

# Organisatie van zorg

## Literatuurbespreking:

**Deze module is in redactionele revisie**

Er zijn de laatste jaren een aantal rapporten uitgekomen, die van belang zijn voor de zorg aan patiënten met borskanker. Al deze veranderingen hebben geleid tot behoefte aan overzicht en duidelijkheid/structurering. Vanuit alle rapporten is er een toenemende vraag naar het beschrijven van het zorgpad borskankers naar een casemanager, een vast aanspreekpunt binnen dit zorgpad. Gezien de benodigde competenties lijkt in de tweedelijngeneeskunde de verpleegkundig specialist mammacare samen met de behandelend specialist en de verpleegkundig specialist oncologie hiervoor het meest geschikt (zie voor functieomschrijvingen en bevoegdheden van verpleegkundig specialist en mammacareverpleegkundige de website van de Special Interest Group (SIG) Mammacare: Mammacare in perspectief).

Het KWF heeft naar aanleiding van het rapport van de Gezondheidsraad (2007) een signaleringsrapport gepubliceerd: Nazorg bij kanker: de rol van de eerste lijn. Hierin is de rol van de eerste lijn aan de orde gesteld. In het algemeen wordt in de fase na de primaire behandeling voor kanker ook vaak een beroep gedaan op de huisarts. Dit geldt vooral voor kankers met een lange overlevingsduur, zoals het mammacarcinoom en voor patiënten met co-morbiditeit. Er bestaat behoefte aan een pro-actieve opstelling van de huisarts en aan hulp bij de coördinatie van de nazorg. De huisarts kan hier vaak niet aan voldoen, hierbij blijkt gebrekkige communicatie tussen eerste en tweede lijn en tijdgebrek een rol te spelen. Het KWF adviseert ook hier de introductie van casemanagers en het uitwerken van scenario's, waarbij de huisarts het medische deel en de praktijkondersteuner huisarts (POH) of praktijkverpleegkundige het niet-medische deel bewaken. Uitbreiding van de capaciteit van de eerste lijn, verbetering van de informatieoverdracht, het vergroten van het draagvlak door deskundigheidsbevordering zijn de voorwaarden waaraan moet worden voldaan om de bijdrage van de eerste lijn aan de kankerzorg substantieel te verbeteren.

## De diagnostische fase

### Aanbevelingen:

**Deze module is in redactionele revisie**

Mammazorg dient uitgevoerd te worden door een mammateam.

Het mammateam heeft minimaal eenmaal per week een multidisciplinair overleg (MDO).

Tijdens het pre-behandeling MDO worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Aanwezig zijn minimaal chirurg, patholoog, radioloog, radiotherapeut, internist-oncoloog en verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare. Op afroep dienen ook plastisch chirurg en klinisch geneticus ingeschakeld te kunnen worden.

Doel van het pre-behandeling MDO is:

- Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding van de patiënt in geval er sprake is van een mammacarcinoom.
- Het opstellen van het beleid in geval er onzekerheid is over de diagnose: bepalen of er nog nadere diagnostiek noodzakelijk is of dat met grote zekerheid gezamenlijk vastgesteld kan worden dat het geen maligniteit betreft.

## Literatuurbespreking:

De diagnostiek en begeleiding van patiënten met mammapathologie dient plaats te vinden door het mammateam. De behandeling en begeleiding van patiënten bij wie een mammacarcinoom wordt vastgesteld, wordt uitgevoerd door dit zelfde team. Dit team bestaat ten minste uit een chirurg, radioloog, patholoog, radiotherapeut, internist-oncoloog en verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare. Ook moeten zonodig een klinisch geneticus of een plastisch chirurg ingeschakeld kunnen worden.

De diagnostiek van mammapathologie dient bij voorkeur plaats te vinden op een multidisciplinaire mammapolikliniek met een beperkte toegangstijd (maximaal 5 werkdagen). De polikliniek is op een dergelijke wijze georganiseerd, dat alle diagnostische onderzoeken (palpatie door de chirurg of verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare, beeldvormend onderzoek en cytologie of histologie) op één dag kunnen worden uitgevoerd. Dit geldt met name voor de palpabele tumoren.

In alle gevallen geldt, dat het aantal bezoeken aan de mammapolikliniek tot een minimum beperkt dient te blijven. Vaak kan dezelfde dag nog de uitslag verteld worden. Dit geldt met name voor patiënten bij wie geen afwijkingen worden aangetoond of met een benigne afwijking. Steeds wordt gestreefd naar het minimaliseren van het interval tussen de diagnostische tests en het geven van de uitslagen (ten minste 90% van de uitslag dient binnen 5 werkdagen te worden verteld).

Wekelijks belegt het mammateam een multidisciplinair overleg (MDO). Tijdens dit overleg worden de diagnostische bevindingen gezamenlijk besproken. Hierbij dient de verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare structureel aanwezig te zijn. Voorafgaand aan dit overleg hebben zij onafhankelijk van elkaar een oordeel geformuleerd. Het doel van het overleg is: Het opstellen van een zo goed mogelijk behandelplan en harmonisatie van de begeleiding in geval er sprake is van een mammacarcinoom.

- Het opstellen van het nadere diagnostisch beleid wanneer onzekerheid over de diagnose bestaat dan wel met grote zekerheid gezamenlijk vaststellen dat het geen maligniteit betreft.
- Het bespreken van patiënten waarbij metastasen zijn vastgesteld.
- Andere situaties op gebied van mammapathologie, waarbij multidisciplinaire afstemming gewenst is

### **Begeleiding**

De diagnose *maligniteit* dient op professionele wijze door de chirurg of verpleegkundig specialist mammacare aan de patiënt te worden verteld. Het verdient aanbeveling om patiënten een naaste mee te laten nemen, wanneer de uitslagen besproken worden. Hierna wordt een gesprek met een gespecialiseerd verpleegkundige mammacare aangeboden. Deze geeft tijdens dit gesprek voorlichting, steun en begeleiding bij het nemen van een beslissing over de behandeling. Tijdens een tweede gesprek met de chirurg, eventueel in aanwezigheid van de gespecialiseerd verpleegkundige mammacare, wordt met de patiënt tot het uiteindelijke behandelbeleid besloten. Vervolgafspraken worden gemaakt en de patiënt dient te weten hoe en bij welke vragen of problematiek betrokken professionals van het mammateam te bereiken zijn.

### **Structurele bereikbaarheid**

Conform de Wet op Geneeskundige Behandelingsovereenkomst moet er voldoende tijd uitgetrokken worden om de verschillende pre-behandeling onderzoeken met de patiënt te bespreken, waarom men wel of niet voor bepaalde onderzoeken in aanmerking komt en het moet de patiënt duidelijk zijn, waar zij zich kan vervoegen als zij nog vragen heeft. Uit onderzoek blijkt dat een verpleegkundig specialist mammacare bij uitstek geschikt is als coördinator van de diagnostiek op de mammapolikliniek. In deze rol kan zij samen met de gespecialiseerd verpleegkundige mammacare als aanspreekpunt optreden, hetgeen een verbetering geeft van de continuïteit en kwaliteit van zorg [Braithwaite, 2005; Burnet, 2004; Raatgever, 2002]. Het diagnostisch traject is complex, in het bijzonder voor patiënten die tijdens het traject multidisciplinaire zorg behoeven, zoals in geval van een familiair mammacarcinoom of een locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom. Dit betreft niet alleen de organisatie maar ook de daadwerkelijke begeleiding van de patiënten. Een random evaluatie van 72 mammateams in Engeland toonde aan, dat de belangrijkste factoren die bijdragen aan een goed functionerend mammateam bestaan uit een team waarin de leden gezamenlijk verantwoordelijkheid dragen, de werklust acceptabel is ( $p=0,009$ ) en als er een verpleegkundig specialist/gespecialiseerde verpleegkundige mammacare is opgenomen in het team ( $p=0,003$ ) [Haward, 2003].

**Conclusies:**

Niveau 3	De aanwezigheid van een verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare draagt bij tot de kwaliteit van functioneren van het mammateam.
	B [Haward, 2003]

**De behandelfase****Aanbevelingen:****Deze module is in redactionele revisie**

De werkgroep adviseert de organisatie van zorg rond de operatieve behandeling zo in te richten, dat

- herhaalde en op de fase van behandeling toegesneden voorlichting wordt gegeven
- deze mondelinge voorlichting met schriftelijke informatie en/ of een website wordt ondersteund

Als een sluitend pakket van zorg kan worden samengesteld, ook in overleg met de patiënt, thuiszorg, fysiotherapeut en huisarts, kan mammachirurgie in een kort opnameprogramma aanbevolen worden. Voorwaarden zijn:

- bij de planning van de operatie wordt de thuiszorg betrokken
- bij de operatie wordt het gebruik van opiaten vermeden
- er zijn helder geformuleerde criteria voor de beschrijving van herstel, en daarmee voor ontslag
- deze informatie is ook schriftelijk of met behulp van een website aanwezig
- de postoperatieve fase kent een besluitmoment voor ontslag, waarin de patiënt zelf een belangrijke inbreng heeft
- de verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare onderhoudt postoperatief regelmatig (telefonisch) contact met de patiënt

Als dit pakket niet kan worden gegarandeerd kan dagopname of 24-uursopname niet worden geadviseerd.

**Literatuurbespreking:**

De keuze van behandeling wordt bepaald door de patiënt die volledig geïnformeerd is over de voordelen (behoud van de mamma) en de nadelen (bijwerkingen) van de voorgestelde behandeling, bij voorkeur in combinatie met schriftelijke en/of internetinformatie. De leeftijd en de algemene conditie worden bij de overwegingen betrokken. Het verhoogde risico op een tweede primaire tumor bij een mutatie van het BRCA1/2 gen of een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, met de patiënt besproken worden. Hierbij moet ook aan de orde komen dat de keuze voor een mastectomie in combinatie met OKD de kans op een contralateraal carcinoom en de overleving niet beïnvloedt. Duidelijk moet zijn dat radiotherapie een inherent onderdeel is van de MST (zie Mammasparende therapie). Voorafgaand aan de behandeling dienen mogelijkheden voor directe of secundaire reconstructie met de patiënt besproken te worden. Bij vrouwen onder de 40 jaar zijn de gevolgen van de behandelingen voor fertiliteit en de mogelijkheden in geval van kinderwens een vast item bij het bespreken van de behandeling (zie Zwangerschap en fertiliteit).

Diverse studies [Kellen, 2009; Swenson, 2009; McLaughlin, 2005; Box, 2002; Chlebowski, 2002; Harris, 2001] lieten het belang zien van pre-behandeling risico-inschatting en/of het signaleren van eventuele al

bestaande klachten. Aanbevolen wordt om pre-behandeling eventuele al bestaande schouderklachten, comorbiditeit, BMI en pijn in kaart te brengen. Monitoring van lymfoedeem is effectief met omvangsmeting van beide armen om de 10 cm. Bij een omvangverschil van meer dan 5% wordt verwijzing naar een oedeemfysiotherapeut aanbevolen.

Voorlichting is een essentieel onderdeel van de behandeling. Voorlichting binnen een multidisciplinaire setting moet eenduidig worden gegeven, zodat iedere professional weet wanneer welke informatie aan de patiënt gegeven wordt en wie hiervoor verantwoordelijk is. Het is van belang patiënten te wijzen op gezond beweeg- en voedingsgedrag, maar ook op risicofactoren die gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken of verergeren. Ook leefstijl en beroep/werk moeten aan de orde worden gesteld. De verzorging van de wond, het litteken en de huid is belangrijk, omdat infecties en trauma's risicofactoren zijn voor het ontstaan van lymfoedeem. Om bewegingsangst te voorkomen is het belangrijk voorlichting over lymfoedeem los te koppelen van bewegingsgedrag. Er wordt uitleg gegeven over de werking van het lymfatisch systeem, voorlichting over vroege signalering en risicoreducerende strategieën.

#### Mammachirurgie in een kort opnameprogramma

In het Maastricht Universitair Medisch Centrum werd een kort opnameprogramma opgezet, waarbij een dagopname of 24-uursopname gecombineerd werd met een zorgprogramma, waarin de patiënt zorgvuldig en herhaalde voorlichting kreeg en postoperatief de zorg, met inbreng van de patiënt en zo nodig in samenwerking met thuiszorginstanties, werd georganiseerd [de Kok, 2007]. Dit programma is veilig, kosteneffectief en patiëntvriendelijk. Het resulteerde in een reductie van de gemiddelde opnameduur van 3,6 tot 1,1 dag. Voor meer dan 90% van de voor mammachirurgie geprogrammeerde patiënten werd dagbehandeling mogelijk geacht en uiteindelijk bij 65% van de patiënten de operatie in dagbehandeling gerealiseerd. Omdat de omvang van het chirurgisch trauma, zelfs van een GRM, beperkt is, is de noodzaak om klinische zorg te leveren beperkt [Bundred, 1998; Purushotham, 2002].

De druk op het sociale netwerk van de patiënt neemt toe door mammachirurgie in een kort opnameprogramma. Ook hebben deze patiënten een grotere behoefte aan informatie over thuisgebruik en verwijdering van drains, prothesen, oefeningen en fysiotherapie [de Kok, 2010]. Een sluitend pakket van zorg moet worden samengesteld, ook in overleg met de patiënt, thuiszorg, fysiotherapeut en huisarts, voordat deze zorg standaard ingevoerd zal kunnen worden.

#### Conclusies:

Niveau 1	Het is zinvol om, pre-behandeling al bestaande schouderklachten, comorbiditeit, hoge BMI en pijn in kaart te brengen. A1 [Chlebowski, 2002] A2 [Box, 2002; Harris, 2001; Kellen, 2009] B [Swenson, 2009; McLaughlin, 2005]
Niveau 1	Het geven van voorlichting na een okselklierdissectie over het gebruik van de aangedane arm is belangrijk om het herstel te bevorderen en ter preventie van lymfoedeem. Voorlichting met betrekking tot fysieke activiteiten, gezonde voeding en gewichtsbeheersing geeft een positieve leefstijlverandering. Een leefstijl met matig intensief bewegen geeft een langere overleving. A2 [Harris, 2001; Kellen, 2009] B [Swenson, 2009; McLaughlin, 2005; Box, 2002]
Niveau 2	Een zorgprogramma, waarvan zorgvuldige en herhaalde voorlichting van de patiënt, nauwe samenwerking met de thuiszorginstanties en een dagopname of 24-uursopname t.b.v. de chirurgische interventie onderdeel uitmaken, is veilig, kosteneffectief en patiëntvriendelijk. A2 [Bundred, 1998] B [de Kok, 2007; de Kok, 2010]

## De nazorgfase

### Aanbevelingen:

#### Deze module is in redactionele revisie

#### Ketenzorg

De werkgroep adviseert voor elke patiënt een individueel [nazorgplan](#) te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen.

De werkgroep is van mening, dat samen met de huisartsen en mammateams gekeken moet worden of en wanneer de nazorg het beste door de huisarts of door de casemanager in het ziekenhuis gecoördineerd kan worden. Indien besloten wordt de huisarts hierin een grotere rol te laten spelen, zijn een snelle, complete informatieoverdracht en deskundigheidsbevordering bij de huisarts inclusief de professionele ondersteuners essentieel. Gedeeltelijke overname van oncologische nazorg door de huisarts betekent een lastenverzwaring en maakt uitbreiding van de capaciteit van de eerste lijn noodzakelijk.

In iedere fase van en na de behandeling moet het voor de patiënt, de huisarts en alle behandelaars duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is, wie de nazorg coördineert, en wie het aanspreekpunt is.

Welke zorgverlener dat is, kan in het mammateam afgesproken worden.

De verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare werkt conform functieomschrijving en bevoegdheden onder supervisie van de medisch specialist die de hoofdbehandelaar is in het nazorgtraject.

Er kan bijvoorbeeld voor een volgende opzet gekozen worden:

1. patiënten die alleen chirurgisch zijn behandeld, worden gevolgd door de chirurg of een verpleegkundig specialist
2. patiënten die chirurgie en radiotherapie hebben gehad worden ofwel alleen door de chirurg gevolgd, ofwel alleen door de radiotherapeut-oncoloog (of door een verpleegkundig specialist).
3. patiënten die chemotherapie krijgen of hebben gekregen worden gecontroleerd door de medisch oncoloog of een verpleegkundig specialist
4. patiënten die hormonale therapie krijgen of hebben gekregen worden gecontroleerd door de medisch oncoloog of een verpleegkundig specialist
5. patiënten die HER2 blokkade krijgen of hebben gekregen worden bij voorkeur gecontroleerd door de medisch oncoloog, die voor de duur van de behandeling dan ook de nazorg op zich neemt.
6. voor patiënten met een BRCA1/2 mutatie die behandeld zijn voor mammacarcinoom kan het wenselijk zijn ook het spreekuur Erfelijke Tumoren te blijven bezoeken, om adequaat in te kunnen springen op nieuwe ontwikkelingen.

#### Nazorginterventies

- Met name in het eerste jaar moet aandacht zijn voor psychosociale begeleiding.
- Werkhervatting dient bespreekbaar te worden gemaakt en te worden gestimuleerd.
- Artsen en verpleegkundig specialist/gespecialiseerd verpleegkundige mammacare dienen op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden voor psycho-oncologische zorg, sociale steungroepen/lotgenotencontact en revalidatieprogramma's.
- Patiënten die hiervan gebruik willen maken dienen hierover te worden geïnformeerd.

#### Duur van de nazorg

De duur van de nazorg dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. Er dient te worden afgesproken wie de contactpersoon blijft en dit dient ook aan de huisarts te worden doorgegeven

**Literatuurbespreking:**

In Nazorg en nacontrole staat beschreven welke aspecten in de nazorgfase aan de orde dienen te komen, hoe vaak de patiënt gecontroleerd moet worden en wat er bij die controles moet gebeuren met betrekking tot lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek. Het volstaat echter niet in de routine van de schema's genoemd in Nazorg en nacontrole te vervallen, enerzijds omdat belangrijke aspecten in de zorg hierin onderbelicht blijven, maar anderzijds omdat onnodige belasting van de gezondheidszorgstructuren achterwege dient te blijven.

**Ketenzorg en individueel nazorgplan**

Ketenzorg is het samenhangend geheel van zorginspanningen dat door verschillende zorgaanbieders onder een herkenbare regiefunctie wordt geleverd, waarbij het cliëntproces centraal staat en waarbij zoveel mogelijk aansluiting wordt gezocht met diens omgeving. Er wordt een sluitende keten gevormd van diagnostiek, behandeling en begeleiding, maar ook van preventie, vroeg opsporen en selfassessment. Het is een pleidooi voor het aanstellen van een regiefunctionaris om te zorgen voor een goed gecoördineerd vangnet, het individueel nazorgplan [Gezondheidsraad, 2007; IGZ, 2009].

Het [individueel nazorgplan](#) bevat op zijn minst informatie over:

- lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling,
- de wenselijkheid en inrichting van de nazorg,
- het moment van heroverweging en blijvende aandachtspunten:
- mogelijk late gevolgen van de behandeling,
- signalen die aanleiding moeten zijn om een arts te raadplegen en
- afspraken over coördinatie en taakverdeling tussen hulpverleners.

Met het nazorgplan is goede overdracht naar de meer integrale zorg mogelijk [Institute of Medicine, 2005]. Aanvullende hulpprogramma's zijn te vinden op [www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie](http://www.oncoline.nl/oncologische-revalidatie), [www.herstellenbalans.nl](http://www.herstellenbalans.nl) en [www.oncoline.nl/herstel-na-kanker](http://www.oncoline.nl/herstel-na-kanker). Het verdient aanbeveling terugkeer naar werk bespreekbaar te maken en in de behandeldoelen te integreren. Zie [www.oncoline.nl/kanker-en-werk](http://www.oncoline.nl/kanker-en-werk) [NVAB, 2009].

**Zorg na afronden nazorg in het ziekenhuis**

De duur van de nazorg in het ziekenhuis dient in overleg tussen arts en patiënt te worden bepaald. De keuze voor de duur kan niet worden gemaakt zonder invulling te geven aan primaire aspecten van nazorg, zoals voorlichting en zorg voor de patiënt. Des te meer, omdat de patiënt na afsluiting van de controles het contact met de behandelaars in het ziekenhuis verliest en patiënt en huisarts niet altijd weten wat de gevolgen op lange termijn zijn van de kanker en de behandeling [KWF, 2011]. Bij afronding van de nazorg in het ziekenhuis dient afgesproken te worden wie de contactpersoon blijft, dit moet worden doorgegeven aan de huisarts.

**Conclusies:**

Niveau 4	Een individueel nazorgplan zorgt voor systematische identificatie van problemen, geeft richting aan de nazorg, geeft duidelijkheid over taken en verantwoordelijkheden van betrokken hulpverleners en ondersteunt de onderlinge communicatie.
	D Institute of Medicine, 2005

**Overwegingen:**

Het effect van nazorgplannen op een reductie van kanker gerelateerde morbiditeit en mortaliteit, op een verbetering in kennis over de ziekte en behandeling en kwaliteit van leven, en op het naleven van een



gezondere leefstijl is nog niet onderzocht.

## Zorgpad

### Aanbevelingen:

Oncologische zorg is per definitie multidisciplinair en vaak organisatieoverstijgend. De zorgprocessen zijn complex en dat vraagt om goede afstemming en samenwerking binnen en tussen organisaties op basis van de in richtlijnen beschreven laatste stand van de wetenschappelijke evidentie. Een [zorgpad borstkanker](#) kan hierbij behulpzaam zijn.

### Wat is een zorgpad?

Een oncologisch zorgpad is een logisch samenhangend geheel van individuele zorgprocessen die een patiënt met een specifiek oncologisch ziektebeeld doorloopt vanaf de eerste zorgvraag tot survivor of overlijden.

In het zorgpad zijn de verschillende fasen in het zorgproces, in de gehele keten, zowel intra- als extramuraal beschreven. Het uitgangspunt is dat het zorgproces een continu proces is, waarbij de verschillende schakels naadloos op elkaar dienen aan te sluiten. Door continue monitoring, analyse en structurering van het zorgproces, krijgt u inzicht in de kwaliteit van zorg en neemt de transparantie van de geleverde zorg toe.

### Meerwaarde

Het doel van een zorgpad is goede zorg voor de patiënt met aandacht voor het proces, de planning en de organisatie. Het zorgpad is gebaseerd op de meest recente richtlijnen, normen en best practices. U krijgt inzicht in de logistiek van het zorgproces met duidelijke afspraken over taken en bevoegdheden. Dit leidt tot betere samenwerking. De patiënt heeft een vast aanspreekpunt en weet hoe zijn zorgtraject er uitziet.

### IKNL formats zorgpaden

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) heeft generieke formats ontwikkeld die als leidraad kunnen dienen bij het ontwikkelen en implementeren van (organisatie overstijgende) zorgpaden volgens het model Integrale Oncologische Zorgpaden (IOZP; IKNL 2016). De volgende tumorspecifieke formats zorgpaden zijn ontwikkeld: long, prostaat-, ovarium-, galweg-, colorectaal carcinoom, melanoom en borstkanker. Een niet-tumorspecifieke format en een format zorgpad palliatieve zorg zijn eveneens ontwikkeld.

De formats geven een globaal zorgpad weer en zijn niet specifiek beschreven vanuit een organisatie. Organisaties of zorgketens kunnen de formats zelf aanpassen op basis van de lokale werkwijze en afspraken.

De formats zijn gratis te downloaden vanuit de IKNL webshop. Klik hier om naar het format [zorgpad borstkanker](#) te gaan.

# TNM 8 (AJCC)

## Aanbevelingen:

Bron: Giuliano A.E. MD et al: *Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual* ([link naar originele publicatie](#))

## Introduction

The TNM (primary tumor [T], regional lymph nodes [N], distant metastases [M]) staging system began in 1959 as a product of the American Joint Committee for Cancer (AJCC) staging end results reporting. Changes for the eighth edition were based on evidence available from peer-reviewed literature and on findings from large, as yet unpublished databases and were carefully reviewed by a panel of breast cancer experts and AJCC representatives.

The expert panel that formulated the prior (seventh) edition of the staging manual carefully considered the introduction of biomarkers to identify groups with different molecular characteristics and different prognoses. That panel decided that evidence in the literature then available could not support the addition of biomarkers to the TNM staging classification. For the eighth edition, the expert panel concluded that the ensuing advances in clinical and laboratory science and translational research seriously challenged the relevance of the purely anatomic TNM staging for breast cancer. A better understanding of biologic markers, such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and their respective impact on prognosis, selection of therapy, and response to therapy warranted modification of the TNM staging system for breast cancer.

The panel acknowledged that the clinical utility of biologic factors such as grade, hormone receptor expression, HER2 overexpression and/or amplification, and genomic panels has become at least as important as the anatomic extent of disease to predict survival. These factors enable accurate determination of prognosis and selection of systemic therapy and increasingly are affecting locoregional management. The widespread use of immunohistochemical evaluation of these markers to permit reproducible identification of their presence in tumors has greatly altered breast cancer therapy. Although a careful review of the literature did not always result in level I evidence to support the impact of these biologic factors on prognosis, the expert panel felt that, despite the limitations of available evidence, it was essential to incorporate these factors into the revision of the AJCC staging system to remain relevant to contemporary practice.

The panel also recognized that much of the world does not have access to reliable analysis of these factors. The anatomic basis of the TNM staging classification is relevant worldwide, but staging based solely on anatomic factors remains especially relevant where biological markers are not routinely available. In addition, continuing the use of anatomic TNM staging provides continuity with the past and enables breast cancer investigators to compare groups of patients who were treated during different times over the last one-half century. TNM staging also permits current investigators to communicate with each other around the world using a standardized language that reflects tumor burden.

To ensure that the cancer care community has the necessary infrastructure in place for documenting eighth edition stage, the AJCC Executive Committee—in dialogue with the National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results program; the Centers for Disease Control and Prevention; the College of American Pathologists; the National Comprehensive Cancer Network (NCCN); the National Cancer Data Base; and the Commission on Cancer - made the decision to delay implementation of the eighth edition cancer staging system to January 1, 2018. Clinicians will continue to use the latest information for patient care, including scientific content of the eighth edition manual. All newly diagnosed cases through December 31, 2017 should be staged with the seventh edition. The time extension will allow all partners to develop and update protocols and guidelines and for software vendors to develop, test, and deploy their products in time for the data collection and implementation of the eighth edition in 2018.

## Innovations and Changes to Traditional Anatomic TNM

The anatomic TNM system for reporting extent of disease continues to provide quantitative classification categories for the primary tumor (T), regional lymph nodes (N), and distant metastases (M), which are combined to determine an overall stage group. Historically, the TNM anatomic stage groups have been

associated with outcome measures, including overall survival (OS) and disease-free survival. When applied to groups of patients, TNM staging provides an accurate prediction of outcome. However, outcome predictions derived from groups of patients within stage groups and subgroups are more problematic when applied to individual patients who have different biologic subtypes of cancers that express different biomarkers. Thus, while anatomic TNM classifications remain the basis for the eighth edition stage groups, tumor grade, hormone receptor status, and HER2 status are important additional determinants of outcome and are now incorporated into parallel prognostic stage groups that recognize intrinsic tumor biology. Despite the predictive power of intrinsic breast cancer phenotypes, such as luminal, basal, and HER2, extent of disease also offers predictive synergy. The anatomic TNM classification provides a common language for communicating disease burden. Over time, the definitions for classification have required modification, particularly to accommodate additional subclasses of earlier stage breast cancers that are diagnosed with increasing frequency among women who undergo mammographic screening. The eighth edition of the staging manual has continued this evolution and further refined and clarified the definitions for T, N, and M. Table 1 summarizes the significant changes to the TNM classification.

Table 1. Summary of Changes in the Eighth Edition

CHANGE	DETAILS OF CHANGE	LEVEL OF EVIDENCE
	1. Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; PAM50, prediction analysis of microarray 50.	
AJCC anatomic and prognostic stage groups	There are 2 stage group tables presented in this chapter: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The anatomic stage group table is based solely on anatomic extent of cancer as defined by the T, N, and M categories.</li> <li>2. The prognostic stage group table is based on populations of persons with breast cancer that have been offered—and mostly treated with—appropriate endocrine and/or systemic chemotherapy, which includes anatomic T, N, and M plus tumor grade and the status of the biomarkers human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), estrogen receptor (ER), and progesterone receptor (PR).</li> </ol>	II
Selecting the appropriate stage group table	The prognostic stage group table is preferred for patient care and is to be used for reporting of all cancer patients in the United States.  The anatomic stage group table is provided so that stage can be assigned in regions of the world where the biomarkers cannot be routinely obtained.	N/A
Definition of primary tumor (T)	Lobular carcinoma in situ (LCIS) is removed as a pathologic tumor in situ (pTis) category for T categorization. LCIS is a benign entity and is removed from TNM staging.	I
Definition of primary tumor (T)	The general rules for rounding to the nearest millimeter do not apply for tumors between 1.0 and 1.5 mm, so that these cancers are not classified as microinvasive (T1mi) carcinomas (defined as invasive tumor foci 1.0 mm or smaller). Tumors >1 mm and < 2 mm should be reported rounding to 2 mm.	II
Definition of primary tumor (T)	It is confirmed that the maximum invasive tumor size (T) is a reasonable estimate of tumor volume. Small, microscopic satellite foci of tumor around the primary tumor do not appreciably alter tumor volume and are not added to the maximum tumor size.	I
Definition of primary tumor (T)	The T categorization of multiple synchronous tumors is clarified. These are identified clinically and/or by	I

	macroscopic pathologic examination, and their presence documented using the (m) modifier for the T category. This new edition specifically continues using only the maximum dimension of the largest tumor for clinical (cT) and pathological (pT) T classification; the size of multiple tumors is not added.
Definition of primary tumor (T)	A clear definition is added that satellite tumor nodules in the skin must be separate from the primary tumor and macroscopically identified to categorize as T4b. Skin and dermal tumor satellite nodules identified only on microscopic examination and in the absence of epidermal ulceration or skin edema (clinical peau d'orange) do not qualify as T4b. Such tumors should be categorized based on tumor size.
Definition of regional lymph node (N)	The criteria for pathological measurement of lymph node metastases are clearly defined. The dimension of the area containing several or multiple tumor deposits is NOT used to determine pathological N (pN) category. The largest contiguous tumor deposit is used for pN; adjacent satellite tumor deposits are not added.
Definition of regional lymph node (N)	The expert panel affirmed that cNX is not a valid category unless the lymph node basin has been removed and cannot be examined by imaging or clinical examination; a cN0 category is to be assigned when any evaluation of the lymph nodes is possible and the physical examination or imaging examination is negative.
Definition of distant metastasis (M)	The expert panel affirmed that pM0 is not a valid category. All cases should be categorized as either cM0 or cM1; however, if cM1 is subsequently microscopically confirmed, pM1 is used (see Chapter 1 as well)
Postneoadjuvant therapy classification (ypTNM)	The expert panel clarified that the postneoadjuvant therapy pathological T category (ypT) is based on the largest focus of residual tumor, if present. Treatment-related fibrosis adjacent to residual invasive carcinoma is not included in the ypT maximum dimension. When multiple foci of residual tumor are present, the (m) modifier is included. The pathology report should include a description of the extent of residual tumor explaining the basis for the ypT categorization and, when possible, also should document the pretreatment cT category.
Postneoadjuvant therapy classification (ypTNM)	The expert panel clarified that the largest focus of residual tumor in the lymph nodes, if present, is used for ypN categorization. Treatment-related fibrosis adjacent to residual lymph node tumor deposits is not included in the ypN dimension and classification.
Complete pathological response	The expert panel affirmed that any residual invasive carcinoma detected by pathological examination in the breast or lymph nodes precludes posttreatment classification as a complete pathological response (pCR). If a cancer is categorized M1 (clinical or pathological) prior to therapy, the cancer is categorized as M1 after neoadjuvant therapy, regardless of the observed response to therapy.
Collection of biomarkers (hormone receptor assays and HER2 assay)	The expert panel determined that all invasive carcinomas should have ER, PR, and HER2 status determined by appropriate assays whenever possible.
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—21-gene recurrence score (Oncotype Dx)	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 21-gene (Oncotype Dx) recurrence score less than 11, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0

	M0, and the tumor is staged using the AJCC prognostic stage group table as stage I.	
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—Mammaprint	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a Mammaprint low-risk score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—EndoPredict	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 12-gene (EndoPredict) low-risk score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—PAM50 (Prosigna)	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a PAM50 risk-of-recurrence score in the low range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—Breast Cancer Index	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a Breast Cancer Index in the low-risk range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II

Lobular carcinoma in situ (LCIS) has been removed from the staging classification system and is no longer included in the pathologic tumor in situ (pTis) category. LCIS is treated as a benign entity with an associated risk for developing carcinoma in the future but not as a malignancy capable of metastases. There is a small subset of LCIS that has high-grade nuclear features and may exhibit central necrosis. This subset has been referred to as pleomorphic LCIS and has histologic features that partially overlap the features of ductal carcinoma in situ (DCIS), including the potential to develop calcifications detectable by mammography. The expert panel debated whether to include this variant of LCIS in the pTis category; however, there are insufficient data in the literature regarding outcomes and reproducible diagnostic criteria for this LCIS variant. Cases exhibiting DCIS and LCIS are classified as pTis (DCIS). The only other Tis category, pTis (Paget), is for pure Paget disease without any underlying DCIS or invasive carcinoma.

The seventh edition staging manual included rules for rounding tumor size to the nearest millimeter. This was problematic for microinvasive carcinoma of the breast. The eighth edition manual explicitly defines microinvasive pathologic T1 tumors (pT1mi) as those measuring ≤ 1.0 mm and clarifies that tumors between 1.0 and 1.5 mm should be rounded up to 2.0 mm (pT1a). Table 2 lists the primary tumor size (T) classifications.

Table 2. American Joint Committee on Cancer Definition of Primary Tumor (T)—Clinical (cT) and Pathological (pT)

<b>T</b>	<b>T CRITERIA</b>
<b>CATEGORY</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) <sup>a</sup>	Ductal carcinoma in situ (DCIS)
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement from >1.0-1.9 mm to 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension

T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension
T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

The eighth edition manual affirms that the TNM system for breast carcinoma is an estimate of total tumor volume; however, there are no easily applied and reproducible methods for calculating total primary tumor volume. The expert panel reaffirmed that the maximum tumor dimension is the best surrogate for volume and that additional small foci of tumor do not substantially alter the overall volume of tumor relative to the maximum dimension of the largest focus of tumor. Small satellite foci of microscopic tumor surrounding the main tumor mass do not alter the size or T classification of the tumor. Following similar principles, when synchronous tumors are present, the size of the largest tumor focus is used for T classification; the tumor sizes are not added (3). Multifocal tumors are identified clinically or by macroscopic pathologic evaluation and are designated with the (m) modifier. A synchronous 1.5-cm and 0.6-cm tumor, for example, would be classified as pT1c(m). Generally, incidentally identified microscopic tumors in proximity to the main tumor mass would be considered satellite foci; however, occasionally, a synchronous invasive tumor may be macroscopically missed in a large excision or mastectomy specimen. In these situations, clinical judgment should be exercised, and it would be permissible to use the (m) modifier, particularly when the tumors have different histology, grade, or prognostic receptor status. The size of each macroscopic focus of tumor should be verified microscopically and compared with clinical and imaging dimensions to assist in establishing the best T classification. The new manual adds a clear definition indicating that satellite tumor nodules in the skin must be separate from the primary tumor and macroscopically identified to be classified as T4b. Skin and dermal tumor satellite nodules identified only on microscopic examination and in the absence of skin ulceration or skin edema (clinical peau d'orange) do not qualify as T4b (4). In contrast, inflammatory carcinoma classified as T4d is primarily a clinical diagnosis based on diffuse erythema or edema of one-third or more of the breast. The expert panel discussed but did not create a specific T classification for the rare examples where there is clear evidence for the presence of invasive carcinoma but a primary breast invasive carcinoma was not identified. Examples of evidence of invasion include a lymph node with metastatic carcinoma or definitive lymphatic vascular invasion (LVI) in the breast without identification of definitive invasive carcinoma in the breast or only DCIS in the breast. In these situations, the T classification is pT0 or pTis (DCIS), as appropriate, and a comment should be added to the report indicating that the positive lymph node or LVI is evidence that invasive carcinoma is present but was not identified. These situations should prompt thorough attempts to identify a primary invasive carcinoma using additional pathologic, clinical, or imaging evaluation. Additional discussion of this situation can be found in Chapter 1 of the eighth edition manual (5).

The expert panel did not recommend any major changes to N classification in the new edition of the staging manual (Table 3). However, the criteria for pathologic measurement of lymph node metastases are now more clearly defined. The dimension of the area containing several or multiple tumor deposits is not used to determine the pathologic lymph node (pN) category. The largest contiguous tumor deposit is used for pN; adjacent tumor deposits are not added together. In distinguishing pN0 tumors with lymph nodes containing isolated tumor cells (pN0[i+]) and pN1mi from other N categories, the clarifications follow the same principles outlined above for T classification, and estimates of tumor burden based on maximum size of the largest focus of tumor are used to estimate total tumor volume. The new manual incorporates supplemental figures that reinforce the concept that isolated tumor cell (ITC) clusters and micrometastases are more likely to be present as multiple tumor deposits, either in proximity to one another or dispersed in different locations within the lymph node, rather than as single tumor deposits. Only the size of the largest tumor deposit within a lymph node is used to classify that node, and the collective summary of all lymph nodes is used to determine the final N classification. For example, a lymph node with at least one tumor deposit >2.0 mm that also contains a few scattered micrometastases and ITC clusters would only be tabulated as a

lymph node with a macrometastasis. If the patient had one additional involved lymph node with the largest tumor deposit qualifying as a micrometastasis and 2 additional involved lymph nodes with ITCs only, the 4 positive lymph nodes would be tabulated as 1 macrometastasis, 1 micrometastasis, and 2 ITCs, and the overall N classification would be pN1a. In other words, the tabulation of positive lymph nodes recognizes only the largest tumor deposit in each lymph node; and the sum of the tabulation of macrometastases, micrometastases, and ITCs is equivalent to the total number of lymph nodes containing metastatic tumor deposits. Lymph nodes with ITCs only are tabulated in the report but do not contribute to overall N classification; the above example would not be considered pN2a. The new manual also clarifies that cNX is a category that should be rarely used and is generally not valid. A classification of cN0 should be used except in the rare event that the regional lymph node basin has been removed and cannot be evaluated by clinical or imaging examination. The expert panel considered but decided not to incorporate the lymph node ratio (LNR) as an alternative method for N classification and recognized that, when modest numbers of lymph nodes are removed for pathologic evaluation, the LNR performs as well or better than total positive lymph nodes for outcome prediction (6-9). However, when only a few lymph nodes are removed, which commonly occurs with sentinel lymph node biopsy, the LNR can perform worse than total positive lymph nodes and may be misleading.

Table 3. American Joint Committee on Cancer Definition of Regional Lymph Nodes—Clinical (cN) and Pathological (pN)

### CATEGORY

### CRITERIA

Abbreviation: ITCs, isolated tumor cells.

<sup>a</sup> The (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel lymph node biopsy or fine-needle aspiration/core needle biopsy, respectively.

<sup>b</sup> The cNX category is used sparingly in patients with regional lymph nodes that were previously surgically removed or if there is no documentation of physical examination of the axilla.

<sup>c</sup> cN1mi is rarely used but may be appropriate in patients who undergo sentinel lymph node biopsy before tumor resection, which is most likely to occur in patients who receive neoadjuvant therapy.

<sup>d</sup> The (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel lymph node biopsy or fine-needle aspiration/core needle biopsy, respectively, with NO further resection of lymph nodes.

cN <sup>a</sup>

cNX <sup>b</sup> Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)

cN0 No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)

cN1 Metastases to movable ipsilateral level I and II axillary lymph node(s)

cN1mi <sup>c</sup> Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)

cN2 Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; *or* in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases

cN2a Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures

cN2b Metastases only in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases

cN3 Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I and II axillary lymph node involvement;

*or* in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I and II axillary lymph node metastases;

*or* metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement

cN3a	Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)
cN3b	Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)
cN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)
pN <sup>d</sup>	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel lymph nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary lymph nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I and II axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary lymph nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

The eighth edition manual clarifies the use of M classification codes but does not make any changes to the M classification definitions (Table 4). The expert panel affirmed that pM0 is not a valid category, and all cases should be classified as cM0 or cM1. If cM1 is subsequently confirmed by pathologic examination, then pM1 is appropriate. A benign biopsy of a clinically suspicious lesion also does not indicate classification as pM0, because it does not guarantee the absence of metastatic lesions elsewhere. A classification of cM0(i+) is used if there is no clinical or imaging evidence of distant disease but there is molecular or microscopic evidence of circulating tumor cells or disseminated tumor cell deposits no larger than 0.2 mm in bone marrow or other nonregional lymph nodes. Table 5 illustrates the TNM anatomic stages.

Table 4. American Joint Committee on Cancer Definition of Distant Metastasis (M)

#### CATEGORIES FOR DISTANT METASTASES—CLINICAL AND PATHOLOGICAL (CM0, CM1, PM1)

M CATEGORY	M CRITERIA
---------------	------------

<sup>a</sup>Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category.



M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases <sup>a</sup>
cM0(i+)	No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or and no deposits no greater than 0.2 mm detected microscopically or by using molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional lymph node tissue in a patient without symptoms or signs of metastases
M1	Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)

Table 5. American Joint Commission on Cancer TNM Anatomic Stage Groups <sup>a</sup>**T N M STAGE GROUP <sup>b</sup>**

<sup>a</sup>The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available. Cancer registries in the United States must use the Prognostic Stage Group table for case reporting.

<sup>b</sup>Notes for Anatomic Stage Grouping:

- T1 includes micrometastases (T1mi).
- T0 and T1 tumors with lymph node micrometastases only are excluded from stage IIA and are classified as stage IB.
- M0 includes M0 with isolated tumor cells (i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
- If a patient presents with M1 disease before neoadjuvant systemic therapy, then the stage is stage IV and remains stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Staging after neoadjuvant therapy is denoted with a “yc” or “yp” prefix to the T and N classification. No stage group is assigned if there is a complete pathological response (pCR)

to neoadjuvant therapy: for example, ypT0ypN0cM0.

Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0	N1mi	M0	IB
T1	N1mi	M0	IB
T0	N1	M0	IIA
T1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIA
T2	N1	M0	IIB
T3	N0	M0	IIB
T1	N2	M0	IIIA
T2	N2	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIA
T3	N2	M0	IIIA
T4	N0	M0	IIIB
T4	N1	M0	IIIB
T4	N2	M0	IIIB
Any T	N3	M0	IIIC
Any T	Any N	M1	IV

Several clarifications of the postneoadjuvant therapy pathologic T classification (ypT) have been included in the new manual. When residual tumor is present in the breast, the largest focus of viable-appearing, residual tumor is used for ypT classification; treatment-related fibrosis or necrotic-appearing tumor around or adjacent to residual tumor is not included in the maximum dimension. When multiple foci of viable residual tumor are present, the (m) modifier should be appended to the ypT classification. When residual lymph node disease is present, the size of the largest focus of residual tumor is used to determine the ypN classification, and treatment-associated fibrosis is not included, analogous to the ypT classification. The pathology report should include a description of the residual tumor in the breast and regional lymph nodes that explains the basis of the ypT and ypN classifications; when possible, the report should also include the pretreatment cT and cN classifications. The expert panel affirmed that any residual, invasive tumor detected by pathological examination in the breast or regional lymph nodes precludes classification as a complete pathologic response. The finding of residual DCIS after neoadjuvant therapy is classified as ypTis. The expert panel discussed the situation in which the only residual disease detected is tumor within lymphatic vascular channels (LVI). Although there is no specific ypT classification for this situation, and there is no comprehensive outcome analysis for this event, it would not currently be considered a pathologic complete response. Regardless of response to therapy, if a cancer is classified pathologically or clinically as M1 before neoadjuvant therapy, then the cancer is classified M1 after therapy.

## The Incorporation of Biologic Factors Into AJCC Stage

The issue of incorporating biologic factors to include tumor grade, expression of hormone receptors and HER2, as well as multigene prognostic and predictive panels into staging was carefully reviewed and extensively deliberated by the breast expert panel. For the eighth edition, the breast expert panel concluded that the progress in biology, diagnostics, and therapeutics made incorporation of biology into the current staging system mandatory, recognizing the complexities and limitations involved. Clinicians often communicate with each other using biologic factors as well as TNM. For example, a colleague might say, "The patient has a T1N0M0, high-grade, triple-negative cancer."

The earliest prognostic biologic factor recognized by pathologists was tumor differentiation. Simply stated, this is how close or far from normal breast tissue a tumor appears microscopically. Tumors that closely resemble normal tissue are well differentiated, and those that are far from normal are poorly differentiated. Normal breast lobules are comprised of cells with round, regular nuclei arranged in well-formed glands or tubules, and with very few dividing cells. Today, the evaluation of these 3 factors has been standardized by

the Nottingham group (10-11). Each of the 3 factors—nuclear pleomorphism, gland or tubule formation, and dividing cells or mitotic activity—is given a score from 1 to 3 (with 1 being the closest to normal). The scores are added and, if the combined tumor score is between 3 and 5, it is well differentiated or grade 1. If the combined score is 6 or 7, it is grade 2; and, if the combined score is 8 or 9, it is poorly differentiated or grade 3. The expert panel decided to incorporate Nottingham tumor grade in conjunction with other biomarkers, multigene assays, and panels to modify the assigned TNM stage.

The majority of available data regarding biomarkers and prognostic and predictive multigene panels are retrospective in nature and are confounded by the lack of a “no-treatment” control group of patients. With respect to biomarkers, large databases with complete data and adequate follow-up have not been available, largely because HER2 status was not routinely recorded by tumor registries until 2010. There are now data showing the value of incorporating biologic factors with TNM anatomic staging to refine prognostic categories in patients with breast cancer. In a study from The University of Texas MD Anderson Cancer Center (MD Anderson) that included 3,728 patients who were treated between 1997 and 2006, investigators developed a staging system that incorporated grade and ER status with pathologic stage to facilitate improved stratification with respect to disease-specific survival (DSS) compared with pathologic stage alone (12). This was validated with 26,711 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. One important caveat of that work is that it predated the routine use of trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. The investigators subsequently updated these analyses with a cohort of 3,327 patients treated at MD Anderson from 2007 to 2013. That cohort included 306 patients (9.2%) with HER2-positive breast cancer, the majority of whom received trastuzumab. In this updated - although as yet unpublished - analysis, the inclusion of HER2 status, along with grade, ER status, and AJCC pathologic stage, further refined patient stratification with respect to DSS (E.A. Mittendorf, personal communication). These findings were validated using a cohort of 67,944 patients identified in the California Cancer Registry. The studies from MD Anderson included patients who received multidisciplinary treatment that included appropriate adjuvant systemic therapy and anti-HER2 agents, thus confirming the prognostic significance of biologic factors in appropriately treated patients.

Additional work from the MD Anderson group was discussed extensively by the breast expert panel while revisions of the AJCC staging system were ongoing. Data from the MD Anderson study of patients treated between 2007 and 2013 (n = 3,327) were used to determine a risk profile and assign a score (Bioscore) to alter patient's stage. The MD Anderson staging system assigned points for each biologic factor and TNM pathologic stage with the number of points resulting in a Bioscore ranging from 0 to 4 based on the hazard ratio magnitude determined on multivariate analysis (Table 6). A patient would be determined to have a Bioscore ranging from 0 to 7 with a corresponding DSS of 100% to 33% (Table 7). Briefly, this system considers grade, ER status, and HER2 status. No points are assigned for grade 1 or 2 tumors, ER-positive tumors, or HER2-positive tumors. One point is assigned for grade 3 tumors, ER-negative tumors, and HER2-negative tumors. Therefore, a risk-profile Bioscore from 0 to 3 is calculated. Within each TNM stage, the risk Bioscore can be used to further stratify patients. For example, a patient with an anatomic stage IIB tumor that is grade 1, ER-positive, and HER2-negative would have a risk-profile score of 1 with a corresponding 5-year DSS rate of 97% and a 5-year OS rate of 95% in contrast to a patient with an anatomic stage IIB tumor that is grade 3, ER-negative, and HER2-negative, who would have a risk-profile score of 3 with 5-year DSS and OS rates of 92%. This risk-profile study was limited by the relatively small cohort in which the profile was developed. Although such a point-based staging system would perhaps improve staging accuracy, it would represent a complex departure from traditional TNM anatomic staging. The expert panel felt that validation in a larger cohort would be required before the risk profile could be considered for incorporation into AJCC staging; however, its data strongly support the incorporation of biomarkers into the TNM staging system.

Table 6. The University of Texas MD Anderson Cancer Center Univariate and Multivariate Analyses for Clinicopathologic Factors Associated With Disease-Specific Survival

FACTOR	5-YEAR DSS, %	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS		BIOSCORE POINTS ASSIGNED
		HR	P	HR	P	
Abbreviations: DSS, disease-specific survival; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; NS, nonsignificant; PR, progesterone receptor.						

Source: Personal communication, E.A. Mittendorf (unpublished data).

Pathologic stage						
IA/IB	99.1	Referent		Referent		0
IIA	98.0	2.8	.002	2.3	.01	1
IIB	95.6	4.8	< .0001	4.0	< .0001	2
IIIA	95.4	6.8	< .0001	7.2	< .0001	3
IIIC	79.5	26.6	< .0001	19.9	< .0001	4
ER status						
Positive	98.8	Referent		Referent		0
Negative	92.9	4.9	< .0001	2.5	.001	1
PR status						
Positive	98.8	Referent		Referent		
Negative	95.2	4.0	< .0001		NS	
HER2 status						
Positive	97.5	Referent		Referent		0
Negative	98.0	0.8	.5	2.2	.04	1
Nuclear grade						
1	99.8	Referent		Referent		0
2	98.9	5.0	.1	4.0	.2	0
3	95.3	25.0	.001	13.0	.01	1

Table 7. Five-Year Disease-Specific Survival Outcomes by Bioscore for The University of Texas MD Anderson Cancer Center Cohort (N = 3327)

#### **BIOSCORE: POINTS ASSIGNED DSS (95% CI), %**

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; DSS, disease-specific survival.

Source: Personal communication, Mittendorf EA (unpublished data).

0, n = 36	100
1, n = 1204	99.4 (98.8-99.8)
2, n = 919	99.2 (98.0-99.7)
3, n = 667	97.2 (95.2-98.4)
4, n = 339	94.2 (90.1-96.7)
5, n = 129	92.0 (84.5-96.0)
6, n = 23	77.3 (53.6-89.9)
7, n = 10	33.3 (6.3-64.6)

There was a strong consensus among panel members that anatomic stage groups be maintained, as they could be applied to all patients with breast cancer worldwide, regardless of the availability of biomarker analysis or multigene assays. This recommendation acknowledged that there are many countries where biomarker assays and multigene panels are not routinely used, often because of the lack of resources to pay for such testing. Although anatomic staging has changed over the years, it still can be used as a link to the past for comparison of studies and patient populations as well as a common terminology for physicians regardless of country or available resources.

To address the importance of tumor biology, in addition to defining AJCC anatomic stage groups, the breast expert panel has defined biologic factor-based prognostic stage groups for the eighth edition that take into consideration tumor grade; HER2, ER, and PR status; and multigene panel (such as Oncotype DX) status. The incorporation of tumor grade and ER, PR, and HER2 status was determined based in part on an unpublished analysis performed by Dr. David J. Winchester, an expert panel member, using data from 238,265 women diagnosed with invasive breast cancer in 2010 who were included in the National

Cancer Database. The analyses used conventional AJCC T, N, and M categories as well as tumor grade and ER, PR, and HER2 status to define prognostic subgroups. In the eighth edition, patients with triple-negative tumors, regardless of grade, have survival comparable to that of patients with disease one stage higher than those who have tumors expressing either HER2, ER, or PR. Similarly, patients with grade 3 tumors that are HER2-negative and positive for either ER or PR also have survival comparable to that of patients with disease one stage higher than those with tumors of a lower grade. This is supported by the analysis of Dr. David J. Winchester (personal communication), which is similar to findings of single-institution studies (12-13). Table 8 illustrates examples of the effect of grade and biomarkers on selected seventh edition TNM stage groups.

Table 8. Examples of Revisions to Breast Cancer Staging Using Biomarkers and Oncotype DX

T	N	M	G	HER2	ER	PR	SEVENTH EDITION	EIGHTH EDITION
							ANATOMIC	PROGNOSTIC
							STAGE/PROGNOSTIC GROUP	STAGE GROUP
Abbreviations: –, negative; O+, positive; ER, estrogen receptor; G, grade; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; M, metastasis classification; N, lymph node classification; PR, progesterone receptor; T, tumor classification.								
Biomarkers								
1	0	0	1	–	–	–	IA	IIA
1	0	0	3	–	+	–	IA	IIA
3	1-2	0	1	+	+	+	IIIA	IB
Oncotype DX								
recurrence score < 11 for ER-positive tumors								
2	0	0	Any	–	+	Any	IIA	IB
1-2	1	0	Any	–	+	Any	IIA/IIB	IB
0-2	2	0	1-2	+	+	+	IIIA	IB

As stated above, the eighth edition prognostic stage groups also take into consideration multigene panel testing. Recently, early results from prospective clinical trials have begun to emerge, and the value of multigene panels for managing patients has progressed to the point where such panels are routinely incorporated into national guidelines and recommendations for treatment (14-15). A few recent publications and abstracts have reported outcome data relative to multigene panel test results, although with limited follow up of only 3 to 5 years. Although the expert panel does not endorse any particular assay, the multigene panel used in the majority of these studies was the 21-gene Oncotype DX recurrence score (16-20), whereas one study used the 70-gene MammaPrint in conjunction with Adjuvant! Online (21-22). Table 9 summarizes 5-year outcome data from studies using multigene panels to define low-risk patients who were treated predominantly without systemic chemotherapy (16-19). For such low-risk patients, downstaging to stage I based on biology is supported by the consistently low 5-year risk of recurrence. The major impact of a multigene panel in the eighth edition prognostic stage grouping is the downstaging of biologically low-risk T2 N0 from stage II to stage I for tumors with a low Oncotype DX recurrence score. This change in staging is supported by currently reported studies consistently demonstrating a very low risk of recurrence at 3 to 5 years in the low-risk subgroup of patients, as selected by low-risk biology determined by multigene panels. Caveats include only 3-year to 5-year results reported, differing clinical selection criteria, differing treatments used, differing molecular profiling tools used, and differing cutoff points used for selecting the low-risk subgroup of patients. As of this time, no upstaging is recommended based on multigene panel testing. Table 8 shows the impact of gene panels with Oncotype DX recurrence scores.

Table 9. Comparison of Outcome Studies Using Multigene Panels to Define Patients With Low-Risk Biology <sup>a</sup>

**TAILORX STUDY  
(SPARANO 2015  
(16)**

**STEMMER 2015  
(17-18)**

**RASTER STUDY  
(DRUKKER 2013 (21)**

**SHAK 2015  
(19)**

Abbreviations: Chemo, chemotherapy; HMO, health maintenance organization; RASTER, Microarray Prognostics In Breast Cancer; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; TAILORx, Trial Assigning Individualized Options for Treatment; Unk, unknown.

<sup>a</sup>The analysis was restricted to studies that reported 5-year outcomes.

<sup>b</sup>T1c and T2 tumors measured 1.0 to 1.9 cm and  $\geq 2.0$  cm, respectively.

<sup>c</sup>Classification is for all patients, not just those with low recurrence scores.

<sup>d</sup>Values indicate breast cancer-specific survival for patients with chemo vs no/unknown chemo, respectively.

Type of study	Prospective clinical trial, not randomized	Population-based, HMO (Israel)	Community-based (Netherlands)	SEER database (Netherlands)
Prospective decision-making based on multigene testing	Yes	Yes	Yes	No
Definition of low-risk biology	Recurrence score $\leq 10$	Recurrence score $< 18$	Low MammaPrint and low Adjuvant! Online	Recurrence score $< 18$
No. of low-risk patients	1626	813	95	21,023
T classification T1c/T2	61%/31% <sup>b</sup>	Unk	Unk/0%	53% <sup>c</sup> /Unk
Systemic therapy	97-100% hormones, $< 1\%$ chemo	Unk hormones, 1% chemo	4% hormones, 3% chemo, and hormones	Unk hormones, 7% chemo
Median follow-up, y	5.75	5.9	5.1	3.25
5-Year outcomes for low-risk patients				
Invasive disease-free survival	93.8%			
Freedom from distant recurrence	99.3%	99.5%	94.3%	
Freedom from any recurrence	98.7%			
Overall survival	98.0%			
Breast cancer-specific survival		99.9%		99.3%-99.6% <sup>d</sup>
Distant recurrence-free interval			95.3%	

It should be noted that Oncotype DX is the only multigene panel included in the prognostic stage group table of the eighth edition, because it is supported by level 1 data. In addition, it is a strong recommendation of the expert panel that prognostic and predictive markers should not be used as part of the staging system without knowledge of basic tumor markers (ER, PR, and HER2) as a necessary prerequisite. A second recommendation is that multigene panels would be incorporated into the staging system only for selected subsets of breast cancer (eg, hormone receptor-positive, HER2-negative, tone-half, lymph node-negative). Third, multigene panels currently in clinical use may simply represent a substitute for measuring proliferation. The Ki-67 labeling index as a single marker of proliferation was not considered sufficiently reliable to add to staging because of its known lack of reproducibility, especially between different laboratories, as well as the lack of agreement on an optimal cutoff point (14, 23).

The staging complexity of this new edition is clearly increased by the addition of contemporary multigene expression panels. The US Food and Drug Administration has approved for clinical use a panel for women

younger than 61 years with TNM stage I or II lymph node-negative breast cancer. In addition, the Tumor Marker Guidelines Committee of the American Society of Clinical Oncology has recommended that a second multigene panel based on expression of 21 genes, as determined by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, “may be used” to determine prognosis for patients with ER-positive breast cancer and tumor-free lymph nodes who will be treated with tamoxifen systemic therapy. The Breast Cancer Guideline Committee of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has stated that using genomic and gene-expression arrays that also incorporate prognostic/predictive biomarkers like the Oncotype Dx recurrence score may provide prognostic and predictive information in addition to anatomic staging and ER/PR and HER2 status. Clinical validation of these assays is accumulating, supporting their use as prognostic and predictive tools and leading to this modification of the staging system for breast cancer.

The incorporation of biomarkers and multigene panels into the eighth edition AJCC staging system allows for more refined staging that reflects the prognostic and predictive significance of biologic factors. The expert panel realizes that not all oncologists use biomarker assays, and this could result in staging disparities. However, many oncologists do, and the NCCN guidelines recognize their use. The incorporation of multigene panels with the Oncotype DX or any gene panel creates its own problems. Some clinicians may decide not to order the test because of the patient's comorbidities or finances. This could result in a staging discrepancy based on physician choice or even socioeconomic reasons. The panel clearly recognizes this problem; however, because the multigene assays are incorporated into national guidelines, it seems appropriate to recognize their undisputed value. The expert panel anticipates that biomarker utilization will continue to increase and believes that this initial effort in incorporating biology into staging was critical in maintaining the clinical relevance of the staging system. It is anticipated that future modifications based on biology will undoubtedly be needed with the reporting of additional outcome studies with different panels and longer follow-up, particularly as prospectively designed studies mature.

## Conclusion

The eighth edition of the AJCC staging system for breast cancer is based on the anatomy-based and histology-based original TNM staging system and uses the addition of various biomarkers to refine the prognostic information for better selection of therapy with improved outcome. It is now possible to identify a group of patients who have invasive breast cancer with a prognosis so favorable that they may forgo systemic chemotherapy. The ability to predict benefit from or resistance to specific treatments is of major clinical relevance. The eighth edition expert panel formulated their recommendations before the publication of an additional prospective randomized study using a 70-gene signature (MammaPrint) to evaluate the impact of chemotherapy on women deemed to be at high risk of metastases because of clinical factors but found to be at low genomic risk based on their 70-gene assay (24). This MINDACT study showed that women at low genomic risk who, despite their high clinical risk, did not receive adjuvant systemic chemotherapy had a high 5-year survival similar to that of patients who received chemotherapy. Although these data were not available for inclusion in the eighth edition of the AJCC staging manual, they are consistent with the recommendation of the expert panel for downstaging selected tumors with low-risk genomic profiling to stage I and will be incorporated in the future.

To preserve the relevance of anatomic staging for the entire world where such markers may not be available, the panel elected to integrate biomarkers as a second tier of prognostic modifiers similar to the use by expert panels evaluating other disease sites within the AJCC manual. The purely anatomic staging system provides clinicians throughout the world the ability to determine an anatomic stage and confers historical relevance to the current staging system. Most cancer deaths are not in developed countries, and ignoring anatomic staging would be detrimental to the well being of patients in developing countries. The rapid expansion of knowledge of the biology of breast cancer is likely to lead to frequent online modifications of the eighth edition staging system as peer-reviewed, validated information becomes available. The eighth edition of the AJCC staging manual is intended to be relevant for the present and adaptable for the future but will remain firmly anchored to the past.

# TNM 8 (UICC)

**Aanbevelingen:**  
**Breast Tumours**  
(ICD O 3 C50)

## Introductory Notes

The site is described under the following headings:

- Rules for classification with the procedures for assessing T, N, and M categories; additional methods may be used when they enhance the accuracy of appraisal before treatment
- Anatomical subsites
- Definition of the regional lymph nodes
- TNM clinical classification
- pTNM pathological classification
- G histopathological grading
- Stage
- Prognostic grid

## Rules for Classification

The classification applies only to carcinomas and concerns the male as well as the female breast. There should be histological confirmation of the disease. The anatomical subsite of origin should be recorded but is not considered in classification.

In the case of multiple simultaneous primary tumours in one breast, the tumour with the highest T category should be used for classification. Simultaneous bilateral breast cancers should be classified independently to permit division of cases by histological type.

The following are the procedures for assessing T, N, and M categories:

- T categories Physical examination and imaging, e.g., mammography
- N categories Physical examination and imaging
- M categories Physical examination and imaging

## Anatomical Subsites

1. Nipple (C50.0)
2. Central portion (C50.1)
3. Upper inner quadrant (C50.2)
4. Lower inner quadrant (C50.3)
5. Upper outer quadrant (C50.4)
6. Lower outer quadrant (C50.5)
7. Axillary tail (C50.6)

## Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are:

1. Axillary (ipsilateral): interpectoral (Rotter) nodes and lymph nodes along the axillary vein and its tributaries, which may be divided into the following levels:
  - ◆ Level I (low axilla): lymph nodes lateral to the lateral border of pectoralis minor muscle
  - ◆ Level II (mid axilla): lymph nodes between the medial and lateral borders of the pectoralis minor muscle and the interpectoral (Rotter) lymph nodes
  - ◆ Level III (apical axilla): apical lymph nodes and those medial to the medial margin of the pectoralis minor muscle, excluding those designated as subclavicular or infraclavicular
2. Infraclavicular (subclavicular) (ipsilateral)
3. Internal mammary (ipsilateral): lymph nodes in the intercostal spaces along the edge of the sternum in the endothoracic fascia
4. Supraclavicular (ipsilateral)

### Note

Intramammary lymph nodes are coded as axillary lymph nodes level I. Any other lymph node metastasis is



coded as a distant metastasis (M1), including cervical or contralateral internal mammary lymph nodes.

## TNM Clinical Classification

### T – Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
Tis (LCIS)	Lobular carcinoma in situ <sup>a</sup>
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple not associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T1mi	Microinvasion 0.1 cm or less in greatest dimension <sup>b</sup>
T1a	More than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension
T1b	More than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension
T1c	More than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumour more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumour of any size with direct extension to chest wall and/or to skin (ulceration or skin nodules) <sup>c</sup>
T4a	Extension to chest wall (does not include pectoralis muscle invasion only)
T4b	Ulceration, ipsilateral satellite skin nodules, or skin oedema (including peau d'orange)
T4c	Both 4a and 4b
T4d	Inflammatory carcinoma <sup>d</sup>

#### Note

a The AJCC exclude Tis (LCIS).

Microinvasion is the extension of cancer cells beyond the basement membrane into the adjacent tissues with no focus more than 0.1 cm in greatest dimension. When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion. (Do not use the sum of all individual foci.) The presence of multiple foci of microinvasion should be noted, as it is with multiple larger invasive carcinomas.

<sup>c</sup> Invasion of the dermis alone does not qualify as T4. Chest wall includes ribs, intercostal muscles, and serratus anterior muscle but not pectoral muscle.

Inflammatory carcinoma of the breast is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. If the skin biopsy is negative and there is no localized measurable primary cancer, the T category is pTX when pathologically staging a clinical inflammatory carcinoma (T4d). Dimpling of the skin, nipple retraction, or other skin changes, except those in T4b and T4d, may occur in T1, T2, or T3 without affecting the classification.

### N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
N2	Metastasis in ipsilateral level I, II axillary lymph node(s) that are clinically fixed or matted; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N2a	Metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another (matted) or to other structures

- N2b Metastasis only in clinically detected\* internal mammary lymph node(s) and in the absence of clinically detected axillary lymph node metastasis  
Metastasis in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected\* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
- N3  
N3a Metastasis in infraclavicular lymph node(s)  
N3b Metastasis in internal mammary and axillary lymph nodes  
N3c Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

*Note*

\* Clinically detected is defined as detected by clinical examination or by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytological examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine needle aspiration without excision biopsy is designated with a (f) suffix, e.g. cN3a(f).

Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pT, is classified as a clinical N, e.g., cN1. Pathological classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathological T assignment.

**M – Distant Metastasis**

- M0 No distant metastasis  
M1 Distant metastasis

**pTNM Pathological Classification**

**pT – Primary Tumour**

The pathological classification requires the examination of the primary carcinoma with no gross tumour at the margins of resection. A case can be classified pT if there is only microscopic tumour in a margin.

The pT categories correspond to the T categories.

*Note*

When classifying pT the tumour size is a measurement of the invasive component. If there is a large in situ component (e.g., 4 cm) and a small invasive component (e.g., 0.5 cm), the tumour is coded pT1a.

**pN – Regional Lymph Nodes**

The pathological classification requires the resection and examination of at least the low axillary lymph nodes (level I) (see page 152). Such a resection will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

pNX Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed for pathological study)

pN0 No regional lymph node metastasis\*

*Note*

\* Isolated tumour cell clusters (ITC) are single tumour cells or small clusters of cells not more than 0.2 mm in greatest extent that can be detected by routine H and E stains or immunohistochemistry. An additional criterion has been proposed to include a cluster of fewer than 200 cells in a single histological cross section. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification and should be included in the total number of nodes evaluated.

- pN1 Micrometastases; or metastases in 1 to 3 axillary ipsilateral lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected\*
- pN1mi Micrometastases (larger than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none larger than 2.0 mm)

pN1a	Metastasis in 1–3 axillary lymph node(s), including at least one larger than 2 mm in greatest dimension
pN1b	Internal mammary lymph nodes
pN1c	Metastasis in 1–3 axillary lymph nodes and internal mammary lymph nodes
pN2	Metastasis in 4–9 ipsilateral axillary lymph nodes, or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of axillary lymph node metastasis
pN2a	Metastasis in 4–9 axillary lymph nodes, including at least one that is larger than 2 mm
pN2b	Metastasis in clinically detected internal mammary lymph node(s), in the absence of axillary lymph node metastasis
pN3	
pN3a	Metastasis in 10 or more ipsilateral axillary lymph nodes (at least one larger than 2 mm) or metastasis in infraclavicular lymph nodes
pN3b	Metastasis in clinically detected* internal ipsilateral mammary lymph node(s) in the presence of positive axillary lymph node(s); or metastasis in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
pN3c	Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

**Post treatment ypN:**

- Post treatment yp 'N' should be evaluated as for clinical (pretreatment) 'N' methods (see Section N – Regional Lymph Nodes). The modifier 'sn' is used only if a sentinel node evaluation was performed after treatment. If no subscript is attached, it is assumed the axillary nodal evaluation was by axillary node dissection.
- The X classification will be used (ypNX) if no yp post treatment SN or axillary dissection was performed
- N categories are the same as those used for pN.

**Notes**

\* Clinically detected is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytological examination.

Not clinically detected is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.

**pM – Distant Metastasis**

pM0 Not a valid category

pM1 Distant metastasis microscopically confirmed

**G Histopathological Grading**

For histopathological grading of invasive carcinoma the Nottingham Histological Score is recommended.

**Stage<sup>a</sup>**

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1 <sup>b</sup>	N0	M0
Stage IB	T0-1	N1mi	M0
Stage IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Stage IIIB	T4	N0-2	M0

Stage IIIC Any T N3 M0

Stage IV Any T Any N M1

*Notes*

a The AJCC also publish a prognostic group for breast tumours.

b T1 includes T1mi.

## Referenties

1 - [Aalders KC](#)

Aalders KC, Postma EL, Strobbe LJ, et al. Contemporary Locoregional Recurrence Rates in Young Patients With Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(24):3536-3543. doi: 10.1200/JCO.2015.64.3536. Epub 2016 Mar 14.

2 - [Aalders KC](#)

Aalders KC, van Bommel AC, van Dalen T, et al. Contemporary risks of local and regional recurrence and contralateral breast cancer in young breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2016;52(1):118-26. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.010. Epub 2016 Jun 11.

3 - [Adank MA et al](#)

Adank MA et al. CHEK2-mutation in Dutch breast cancer families: expanding genetic testing for breast cancer. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2016;160(17):1303-1308. doi: 10.1007/s10689-015-9825-9. Epub 2016 Jun 11.

4 - [Adank MA et al](#)

Adank MA et al. Excess breast cancer risk in first degree relatives of CHEK2\*1100delC positive familial breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1753-1759. doi: 10.1200/JCO.2015.34.1753. Epub 2016 Jun 11.

5 - [Adank MA](#)

Adank MA, Jonker MA, Kluijdt I, et al. CHEK2\*1100delC homozygosity is associated with a high breast cancer risk in women with a family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1760-1766. doi: 10.1200/JCO.2015.34.1760. Epub 2016 Jun 11.

6 - [Al-Mubarak M](#)

Al-Mubarak M, Tibau A, Templeton AJ, et al. Extended adjuvant tamoxifen for early breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0162801. doi: 10.1371/journal.pone.0162801. Epub 2016 Oct 11.

7 - [An et al](#)

An et al. Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT, ultrasonography and MRI. Detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1753-1759. doi: 10.1093/annonc/mdw001. Epub 2016 Jun 11.

8 - [Ando M et al](#)

Ando M et al. Randomized phase II study of weekly paclitaxel with and without carboplatin followed by cyclophosphamide in early-stage breast cancer without HER2 overexpression. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jun;145(2):401-9. doi: 10.1007/s10689-015-9825-9. Epub 2016 Jun 11.

9 - [Antoniou AC et al](#)

Antoniou AC et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):497-506. doi: 10.1056/NEJMoa1311001. Epub 2014 Jul 23.

10 - [Bane AL](#)

Bane AL, Whelan TJ, et al. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1767-1773. doi: 10.1200/JCO.2015.34.1767. Epub 2016 Jun 11.

11 - [Basu NN](#)

Basu NN, Ingham S, et al. Risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a 30-year semi-prospective study. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1774-1780. doi: 10.1200/JCO.2015.34.1774. Epub 2016 Jun 11.

12 - [Baum M](#)

Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the randomised controlled trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158(1-2):11-18. doi: 10.1007/s10689-015-9825-9. Epub 2016 Jun 11.

13 - [Bear HD](#)

Bear HD, Anderson S, Brown A, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. The effect of cyclophosphamide and doxorubicin on breast cancer recurrence: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1781-1787. doi: 10.1200/JCO.2015.34.1781. Epub 2016 Jun 11.

14 - [Benson JR](#)

Benson JR, Wishart GC. Predictors of recurrence for ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1303-1311. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00001-0. Epub 2016 Jun 11.

15 - [Bernsdorf M](#)

Bernsdorf M, Berthelsen AK, Wielenga VT, et al. Preoperative PET/CT in early-stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(12):2913-2918. doi: 10.1093/annonc/mdw001. Epub 2016 Jun 11.

16 - [Binkhorst L ea](#)

Binkhorst L ea. Augmentation of endoxifen exposure in tamoxifen-treated women following SSRI-switch. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(1):100-106. doi: 10.1002/cpt.270. Epub 2016 Jun 11.

17 - [Blamey RW](#)

Blamey RW, Bates T, Chetty U, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2294-302. doi: 10.1016/j.ejca.2013.02.031. Epub 2013 Mar 21.

**18 - Bliss J et al**

Bliss J et al. Ovarian ablation or suppression in premenopausal early breast cancer: results from the international adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007; 99: 516-25.

**19 - Blok E et al**

Blok E et al. Optimal duration of extended adjuvant endocrine therapy for early breast cancer: results of the IDEAL trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(12):1615-23.

**20 - Blok EJ**

Blok EJ, Derks MG, van der Hoeven JJ, van de Velde CJ, Kroep JR. Extended adjuvant endocrine therapy in hormone receptor-positive breast cancer: a meta-analysis. *Rev. 2015 Mar*;41:271-6

**21 - Boileau JF**

Boileau JF, Poirier B, Basik M et al. Sentinel Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy in Biopsy-Proven Node-Positive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2014;33(3):258-64. doi: 10.1200/JCO.2014.55.7827. Epub 2014 Dec 1

**22 - Borges S**

Borges S. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of tamoxifen therapy. *Pharmacol Ther* 2015; 148:1-12.

**23 - Boughey JC**

Boughey JC, Ballman KV, Le-Petross HT, et al. Identification and Resection of Clipped Node Decreases the False-negative Rate in Sentinel Lymph Node Biopsy in Node-Positive Breast Cancer (T0-T4, N1-N2) Who Receive Neoadjuvant Chemotherapy: Results From ACOSOG Z1071 (Alliance). *J Clin Oncol* 2015; 33(12):1615-23.

**24 - Boughey JC**

Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Factors affecting sentinel lymph node biopsy in patients enrolled in ACOSOG Z1071 (Alliance). *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):547-52.

**25 - Boughey**

Boughey, Suman, Mittendorf et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with lymph node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2013, Oct 9, 310 (14); 1455-61

**26 - Burstein HJ**

Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson H, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1-15.

**27 - Buzdar AU**

Buzdar AU. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85

**28 - Cameron D et al**

Cameron D et al. Lancet 2017. 11 year's follow up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive early breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10198):1159-67.

**29 - Cardoso F**

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(10):1022-32. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.

**30 - Caudle AS**

Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, et al. Improved Axillary Evaluation Following Neoadjuvant Therapy for Patient with Breast Cancer: Implementation of Targeted Axillary Dissection. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 1;34(10):1072-8.

**31 - Caudle AS**

Caudle AS, Yang WT, Mittendorf EA, et al. Selective surgical localization of axillary lymph nodes containing metastases in breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015;150(2):137-43.

**32 - Caudle AS**

Caudle AS, Yu TK, Tucker SL, et al. Local-regional control according to surrogate markers of breast cancer subtypes and breast conserving therapy. *Breast Cancer Res*. 2012 May 23;14(3):R83.

**33 - Chagpar AB**

Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2015 May 30

34 - Chai X

Chai X, Domchek S, Kauff N, et al. RE: Breast Cancer Risk After Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers. *JAMA*. 2015 Aug 11;313(6):653-654. doi: 10.1001/jama.2015.10217. Print 2015 Sep.

35 - Chan A

Chan A, Buysse M, Yao B. Neratinib after trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer - Author's reply. *Lancet Oncol*. 2015 Aug 11;16(8):811-812. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00217-7. Epub 2015 Sep 1.

36 - Chavez-MacGregor M

Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, et al. Hortobagyi GN, Giordano SH. Trastuzumab-related cardiotoxicity. *Cancer*. 2015 Aug 11;126(16):4222-8. doi: 10.1200/JCO.2015.31.4222. Epub 2015 Sep 1.

37 - Clézardin P

Clézardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive effects. *Endocr Rev*. 2015 Aug 11;36(8):1003-1014. doi: 10.1210/er.2015-0017. Epub 2015 Sep 1.

38 - Coates AS

Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Breast Cancer Conference 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug 11;26(8):1533-46. doi: 10.1093/annonc/mdv002. Epub 2015 Sep 1.

39 - Cochet A

Cochet A, Dygai-Cochet I, Riedinger JM, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET/CT provides powerful prognostic stratification in the primary breast cancer: results from the EORTC-NCIC randomised trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Mar;41(3):428-37. doi: 10.1007/s00132-013-2588-1. Epub 2014 Mar 1.

40 - Coleman R

Coleman R, Body JJ, Aapro M, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Working Group: Bone health in cancer patients. *Ann Oncol*. 2014 Mar;25(3):iii124-iii137. doi: 10.1093/annonc/mdt001. Epub 2014 Mar 1.

41 - Coleman R

Coleman R, de Boer R, Eidtmann H, et al. Zoledronic acid (zoledronate) for postmenopausal women with early breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):398-405. doi: 10.1016/S1473-3099(13)26001-1. Epub 2013 Mar 1.

42 - Coleman RE

Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al. Adjuvant Treatment with Zoledronic Acid in Stage II/III Breast Cancer. *JAMA*. 2013 Aug 11;310(7):797-805. doi: 10.1001/jama.2013.1321. Epub 2013 Aug 11.

43 - Coles C

Coles C, Agarwal R, Ah-See ML, et al. Partial breast radiotherapy for women with early breast cancer: First results of the EORTC-NCIC randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):S4. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30101-1. Epub 2016 May 1.

44 - Collins LC

Collins LC, Tamimi RM, Baer HJ, et al. Outcome of patients with ductal carcinoma in situ untreated after diagnostic biopsy. *Am J Surg*. 2015 Aug 11;130(2):203-208. doi: 10.1053/j.ajvs.2015.05.007. Epub 2015 Sep 1.

45 - Correa C

Correa C, Harris EE, Leonardi MC, et al. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of the EORTC-NCIC randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016 Apr;17(4):73-79. doi: 10.1016/j.lanc.2016.09.007. Epub 2016 Sep 17.

46 - Cortazar P

Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-27 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014 Aug 11;15(8):949-59. doi: 10.1016/S1473-3099(14)28176-7. Epub 2014 Aug 11.

47 - Couch FJ

Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triallelic family. *Clin Oncol*. 2015 Feb 1;33(4):304-11. doi: 10.1200/JCO.2014.57.1414. Epub 2014 Dec 1.

48 - Cronin PA et al

Cronin PA et al. Impact of Age on Risk of Recurrence of Ductal Carcinoma In Situ: Outcomes of 2996 Women Treated with Lumpectomy and Radiation. *JAMA*. 2015 Sep;314(12):1553-61. doi: 10.1001/jama.2015.10217. Epub 2015 Sep 1.

49 - Cuzick J

Cuzick J, Sestak I, Pinder SE, et al. Effect of tamoxifen and radiotherapy in women with locally excised ductal carcinoma in situ: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):21-9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)28176-7. Epub 2015 Jan 1.

**50 - Cybulski C**

Cybulski C. and the Polish Hereditary Breast Cancer Consortium. Clinical outcomes in women with breast cancer and a pathogenic BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014 Jun;32(16):1638-44.

**51 - Dall P**

Dall P, Lenzen G. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: Results from an observational study. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1238-44.

**52 - Davies C**

Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in women with early breast cancer: randomised trial. *Lancet*. 2013; 381: 805-16. PMC3596060.

**53 - de Korte MA**

de Korte MA, EG de Vries et al. (111)Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2. A clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J cancer* 2007; 14:2046-51

**54 - Dekker TJ**

Dekker TJ, Smit VT, Hooijer GK, et al. Reliability of core needle biopsy for determining ER and HER2 status in breast cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1238-44.

**55 - Derks MGM et al**

Derks MGM et al. Adjuvant tamoxifen and exemestane in women with postmenopausal early breast cancer (TEAM): 10-year follow-up. *Lancet Oncol* 2017 in press

**56 - Desmond A**

Desmond A, Kurian AW, Gabree M et al. Clinical Actionability of Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *JAMA Oncol*. 2015;2(10):1269-76. doi:10.1001/jamaoncol.2015.2690.

**57 - Diego EJ**

Diego EJ, Soran A, McGuire KP, et al. Localizing high-risk lesions for excisional breast biopsy: a comparison between mammography and ultrasound. *Ann Oncol*. 2014;25(10):3268-72.

**58 - Diel IJ**

Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with bone metastases. *J Clin Oncol*. 2008; 19:2007-11.

**59 - Domchek SM**

Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2013;310(13):1455-62.

**60 - Dominici LC**

Dominici LC, Negron Gonzalez VM, Buzdar AU, et al. Cytologically proven axillary lymph node metastases are eradicated by axillary lymph node dissection and trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *Cancer* 2010; 116(12):2884-9.

**61 - Donker M**

Donker M, Straver ME, Wesseling J, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging. *Ann Surg*. 2015 Feb;261(2):378-82.

**62 - Donker M**

Donker M, van Tienhoven G, Straver M.E, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer: an open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1303-10.

**63 - Donker M**

Donker M, Vrancken Peeters MJ, et al. Novel surgical technique to selectively remove metastatic axillary lymph nodes: the axillary lymph node dissection procedure. Marking of the axilla with radioactive iodine seeds. *Ann Surg*. 2014 Apr 16.

**64 - Dowsett M**

Dowsett M, et al. Meta-analysis of breast cancer outcome in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1505-13.

**65 - Drooger JC**

Drooger JC, Hooning MJ, Seynaeve CM, et al. Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and subsequent breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a critical review of the literature. *Cancer Treat Rev*. 2015 Feb;41(2):187-96. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.001.



66 - Easton DF

Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. N Engl J Med. 2015; 373:1206-1217. Available.

67 - EBCTCG

EBCTCG: Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised

68 - EBCTCG

EBCTCG: Davies C, Godwin J, Gray R et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011; 378:771-784.

69 - EBCTCG

EBCTCG: Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer: randomised trials. Lancet. 2014

70 - EBCTCG

EBCTCG. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2011; 378:771-784.

71 - Erbes T

Erbes T, Orlowska-Volk M, ZurHausen A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer significantly reduces number of lymph node metastases. Breast Cancer. 2005; 12:101-106.

72 - Evans DG

Evans DG, Ingham SL, Baidam A, et al. Contralateral mastectomy improves survival in women with BRCA1/2-associated breast cancer: a cohort study. Breast Cancer. 2014; 21:101-106.

73 - Fakkert IE

Fakkert IE, Mourits MJ, et al. Breast Cancer Incidence After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 Carriers. JAMA. 2014; 311:107-114.

74 - Fehrenbacher L

Fehrenbacher L. Distant invasive breast cancer recurrence risk in human epidermal growth factor receptor 2-positive T1-T2 breast cancer: a cohort from an integrated health care delivery system. J Clin Oncol. 2014 Jul 10;32(20):2151-8.

75 - Finkelman BS

Finkelman BS, Rubinstein WS, Friedman S, et al. Breast and ovarian cancer risk and risk reduction in Jewish BRCA1/2 carriers. JAMA. 2011; 306:101-108. Epub 2012 Mar 19.

76 - Fischer B

Fischer B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five years versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: results from the International Breast Cancer Trial Group Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. J Natl Cancer Inst. 2001; 93:684-690.

77 - Fisher B

Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. J Clin Oncol. 1997 Jul;15(7):2483-93.

78 - Fitzsullivan E

Fitzsullivan E, Lari SA, Smith B, et al. Incidence and consequence of close margins in patients with ductal carcinoma-in-situ. Breast Cancer. 2013 Dec;20(13):4103-12.

79 - Fontein DB

Fontein DB, van de Water W, Mieog JS, et al. Timing of the sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy. Surg Oncol. 2013 May;39(5):417-24.

80 - Fontein DBY et al

Fontein DBY et al. Efficacy of six month neoadjuvant endocrine therapy in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients. Breast Cancer. 2014; 21:101-106.

81 - Forbes JF

Forbes JF, Sestak I, Howell A, et al; IBIS-II investigators. Anastrozole versus tamoxifen for the prevention of locoregional recurrence in women with excised ductal carcinoma in situ (IBIS-II DCIS): a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2016 Feb 27;387(10000):101-108.

82 - Fostira F

Fostira F, Tsilaidou M, Papadimitriou C, et al. Prevalence of BRCA1 mutations among 403 women with triple-negative breast cancer. Breast Cancer. 2014; 21:101-106.

Cooperative Oncology Group Study. Breast Cancer Res Treat. 2012 Jul;134(1):353-62. doi: 10.1007/s10549-012-2021

**83 - Francis AM**

Francis AM, Haugen CE, Grimes LM, et al. Is Sentinel Lymph Node Dissection Warranted for Patients with a Diagnosis

**84 - Francis PA**

Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. NEJM 2015

**85 - Freyer G**

Freyer G, Campone M, Peron J, et al. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of  
Dec;80(3):466-73.

**86 - Fuster D**

Fuster D, Duch J, Paredes P, et al. Preoperative staging of large primary breast cancer with [18F]fluorodeoxyglucose p  
conventional imaging procedures. J ClinOncol. 2008 Oct 10;26(29):4746-51.

**87 - Gail MH**

Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white female

**88 - Galimberti V**

Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node m  
Oncol. 2013;14(4):297-305.

**89 - Galimberti V**

Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Maisonneuve P, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant treatment in breast ca  
node-positive disease before treatment. Eur J SurgOncol. 2016 Mar;42(3):361-8.

**90 - Gianni et al**

Gianni et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflamma  
open-label, phase 2 randomised trial. Lancet Oncol 2016;17:791-800.

**91 - Gianni L et al**

Gianni L et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflam  
multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13:25-32.

**92 - Gianni L**

Gianni L. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOA  
HER2-negative cohort. Lancet Oncol 2014;15:640-7.

**93 - Giuliano AE**

Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast ca  
2011;305(6):569-75.

**94 - Giuliano AE**

Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without ax  
College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. Ann Surg. 2010 Sep;252(3):426-32.

**95 - Glehner A**

Glehner A, Wockel A, Gartlehner G, et al. Sentinel lymph node dissection only versus complete axillary lymph node d  
Eur J Cancer. 2013;49(4):812-25.

**96 - Gnant M**

Gnant M et al: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2009;360:679-9

**97 - Gnant M**

Gnant M, Milneritsch B, Stoeger H, et al. Zolendronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen vers  
cancer: final analysis of the Austrian Breast Cancer and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Ann Oncol 2015; 26:

**98 - Gobardhan PD**

Gobardhan PD, de Wall LL, van der Laan L, et al. The role of radioactive iodine-125 seed localization in breast-conserv

2013;24(3):668-73.

99 - Goldhirsch A et al

Goldhirsch A et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Consensus of Oncol 2013;24: 2206

100 - Goldhirsch A

Goldhirsch A. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, r

101 - Gonzalez-Angulo AM

Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with t  
1;17(5):1082-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2560. Epub 2011 Jan 13.

102 - Goss PE et al

Goss PE et al. Extending Aromatase-Inhibitor Adjuvant Therapy to 10 Years NEJM 2016;375:209-19.

103 - Goss PE

Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal  
New England journal of medicine. 2003; 349: 1793-802.

104 - Gray R

Gray R, Davidson NE, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without  
Group. J Clin Oncol. 1999; 17(6):1689-700.

105 - Gray RG

Gray RG, Rea D, Handley K et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping  
15;5).

106 - Groen EJ

Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, et al. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in s

107 - Groheux D

Groheux D, Hindié E, Giacchetti S, et al. Triple-negative breast cancer: early assessment with 18F-FDG PET/CT during  
pathologic complete response and are at a high risk of early relapse. J Nucl Med. 2012 Feb;53(2):249-54.

108 - Guerrero A

Guerrero A, Gavilla J, Folkerd E et al. Incidence and predictors of ovarian function recovery (OFR) in breast cancer (BC)  
tamoxifen to exemestane. Ann Oncol 2013; 24: 674-679.

109 - Hadji P

Hadji P, Coleman RE, Wilson C, et al. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinica

110 - Haloua MH

Haloua MH, Volders JH, Krekel NM, et al. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves  
Randomized Controlled Trial (COBALT). Ann Surg Oncol. 2016 Jan;23(1):30-7.

111 - Hartman AR

Hartman AR, Kaldate RR, et al. Prevalence of BRCA mutations in an unselected population of triple-negative breast ca  
2011 Oct 5.

112 - Hartogh MD den

Hartogh MD den, van den Bongard HJ, Davidson MT, et al. Full-thickness closure in breast-conserving surgery: the im  
multimodality image evaluation. Ann Surg Oncol. 2014 Nov;21(12):3774-9. doi: 10.1245/s10434-014-3801-8. Epub 201

113 - Heemskerk-Gerritsen BA

Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al HEBON, Hoening MJ, Seynaeve C. improved overall survival af  
history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer 2015 Feb 1; 136(3): 668-77 (2015B)

114 - Heemskerk-Gerritsen BA

Heemskerk-Gerritsen BA, Rookus MA, Aalfs CM, et al; HEBON, Hoening MJ, Seynaeve C. Improved overall survival a

history of unilateral breast cancer: a prospective analysis. Int J Cancer. 2015 Feb 1;136(3):668-77. doi: 10.1002/ijc.290

**115 - Heemskerk-Gerritsen BA**

Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy women. Cancer Inst 2015 Mar 18;107(5):10.1093/jnci/djv033.(2015 A)

**116 - Hennequin C**

Hennequin C, et al. Irradiation of Internal Mammary Nodes After Mastectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013

**117 - Hennessy BT**

Hennessy BT, Hortobagyi GN, et al. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer. J Clin Oncol 2005;23:9304-11.

**118 - Henry NL**

Henry NL, Xia R, Banerjee M et al. Predictors of recovery of ovarian function during aromatase inhibitor therapy. Ann Oncol 2014;25:100-6.

**119 - Heuts EM et al**

Heuts EM et al. Internal mammary lymph drainage and sentinel node biopsy in breast cancer - A study on 1008 patients. Eur J Cancer 2008 Aug 5.

**120 - Hieken TJ**

Hieken TJ, et al. Imaging response and residual metastatic axillary lymph node disease after neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol 2013;31:100-6.

**121 - Hindié E**

Hindié E, Groheux D, Hennequin C, et al. Lymphoscintigraphy can select breast cancer patients for internal mammary lymph node irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011.09.016. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.09.016.

**122 - Hogan MP**

Hogan MP, Goldman DA, Dashevsky B, et al. Comparison of 18F-FDG PET/CT for Systemic Staging of Newly Diagnosed Breast Cancer. J Clin Oncol 2015 Nov;33(31):4600-8.

**123 - Houssami N**

Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, et al. The association of surgical margins and local recurrence in women with breast cancer: a meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2014 Mar;21(3):717-30.

**124 - https://www**

<https://www.astro.org/News-and-Publications/News-and-Media-Center/News-Releases/2016/Updated-ASTRO-guidelines-for-breast-cancer>

**125 - Hudis C**

Hudis C.A. Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. NEJM 2007;357:39-51.

**126 - Hughes JH**

Hughes JH, Mason MC, Gray RJ, et al. A multi-site validation trial of radioactive seed localization as an alternative to wire localization. Breast 2007;16:100-6.

**127 - Hughes KS**

Hughes KS, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term results of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22 Randomized Trial. J Clin Oncol 2014;32:235-42.

**128 - Humbert O**

Humbert O, Riedinger JM, Charon-Barra C, et al. Identification of Biomarkers Including 18F-FDG-PET/CT for Early Prediction of Breast Cancer. Clin Cancer Res. 2015 Dec 15;21(24):5460-8.

**129 - Hunt KK**

Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces axillary dissection. J Clin Oncol 2009;27:558-66.

**130 - Hwang et al**

Hwang et al. The Comparative Study of Ultrasonography, Contrast-Enhanced MRI, and (18)F-FDG PET/CT for Detecting Axillary Lymph Node Metastases. J Clin Oncol Sep;16(3):315-21.

**131 - Ingle JN**

Ingle JN, Tu D, Pater JL, Muss HB, Martino S, Robert NJ, et al. Intent-to-treat analysis of the placebo-controlled trial of MA.17. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008; 19: 877-82.

**132 - Jackisch C**

Jackisch C, Kim SB, Semiglazov V, et al. Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb;26(2):320-5.

**133 - Jackson L**

Jackson L, Bourke AG, Abdul Aziz F, et al. Radioactive seed localisation to guide removal of impalpable lymph nodes in breast cancer. *Case Rep*. 2014;2014.

**134 - Jagsi R et al**

Jagsi R et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3600-6.

**135 - Jakesz R**

Jakesz R, Greil R, Gnant M, Schmid M, Kwasny W, Kubista E, et al. Extended adjuvant therapy with anastrozole among breast and colorectal cancer study group trial 6a. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007; 99: 1845-53.

**136 - Jin Y**

Jin Y. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3600-6.

**137 - Joensuu H**

Joensuu H, Bono P, Kataja V. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide with either docetaxel or vinorelbine, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in breast cancer: the FinHer Trial. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5685-92.

**138 - Joensuu H.**

Joensuu H., P.L. Kellokumpu-lehtinen, P. Bono, R et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5685-92.

**139 - Joerger M**

Joerger M, Thürlimann B, Huober J. Small HER2-positive, node-negative breast cancer: who should receive systemic anti-HER2 therapy? *J Clin Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3600-6.

**140 - Johnson J**

Johnson J, Esserman L, et al. Sentinel Lymph Node Mapping in Post-Mastectomy Chest Wall Recurrences: Influence of Breast Cancer Characteristics. *Ann Surg Oncol*. 2013 Mar;23(3):715-21.

**141 - Jones S**

Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, et al. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit in Breast Cancer: Results of the Intergroup Breast Cancer Trial of Cyclophosphamide and Fluorouracil Versus Cyclophosphamide and Epirubicin. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177-83.

**142 - Khosla S**

Khosla S et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007 Aug;22(8):1523-38.

**143 - Kirova YM**

Kirova YM, Savignoni A, Sigal-Zafrani B, et al. Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in breast cancer? *Cancer Res Treat*. 2010 Feb;120(1):119-26. doi: 10.1007/s10549-009-0685-6. Epub 2009 Dec 24.

**144 - Koolen BB et al**

Koolen BB et al. Combined PET-CT and axillary lymph node marking with radioactive iodine seeds (MARI procedure) for breast cancer. *Br J Surg*. 2017 Aug;104(9):1188-1196.

**145 - Koolen BB**

Koolen BB, Pengel KE, Wesseling J, et al. FDG PET/CT during neoadjuvant chemotherapy may predict response in breast cancer. *Breast*. 2013 Oct;22(5):691-7.

**146 - Koolen BB**

Koolen BB, ValdesOlmos RA, Elkhuizen PHM, et al. Locoregional lymph node involvement on 18F-FDG PET/CT in breast cancer. *Res Treat*. 2012;135(1):231-40.

**147 - Koolen BB**

Koolen BB, ValdésOlmos RA, Vogel WV, et al. Pre-chemotherapy 18F-FDG PET/CT upstages nodal stage in stage II breast cancer. *Ann Oncol*. 2014 Nov 10;32(32):3600-6.

Res Treat. 2013 Sep;141(2):249-54.

**148 - Koolen BB**

Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Aukema TS, et al. RA.18F-FDG PET/CT as a staging procedure in primary stage II breast cancer. Cancer Res Treat. 2012 Jan;131(1):117-26.

**149 - Koolen BB**

Koolen BB, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, et al. Association of primary tumour FDG uptake with clinical, histopathological and neoadjuvant chemotherapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Dec;39(12):1830-8.

**150 - Koolen et al**

Koolen et al. Early Assessment of Axillary Response with 18F-FDG PET/CT during Neoadjuvant Chemotherapy in Stage II Breast Cancer. Surg Oncol (2013) 20:2227-2235; 2)

**151 - Kotsopoulos J**

Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Bilateral Oophorectomy in BRCA1/2 carriers. Inst. 2016 Sep 6;109(1). pii: djw177. doi: 10.1093/jnci/djw177. Print 2017 Jan

**152 - Krag DN**

Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Technical outcomes of sentinel lymph node dissection for patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(6):549-557.

**153 - Krammer J**

Krammer J, Schnitzer A, Kaiser CG, et al. (18)F-FDG PET/CT for initial staging in breast cancer patients - Is there a role for PET/CT in different clinical modalities? Eur Radiol. 2015 Aug;25(8):2460-9. doi: 10.1007/s00330-015-3630-6. Epub 2015 Feb 15.

**154 - Krekel NM**

Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, et al. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision. Breast. 2013 Jan;14(1):48-54. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70527-2. Epub 2012 Dec 4.

**155 - Kuehn T**

Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. Lancet Oncol. 2013 Jun;14(7):609-18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9. Epub 2013 May 15

**156 - Kurian AW et al**

Kurian AW et al. Clinical evaluation of a multiple-gene sequencing panel for hereditary cancer risk assessment. J Clin Oncol. 2015 Jun 1;33(18):2573-81.

**157 - Landercasper J**

Landercasper J, Bennie B, Bray MS, Vang CA, Linebarger JH. Does neoadjuvant chemotherapy affect morbidity, mortality, and quality of life after mastectomy for breast cancer? Gland Surg. 2017 Feb;6(1):14-26.

**158 - Leal F**

Leal F, Liutti VT, Antunes dos Santos VC, et al. Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review. Breast. 2017 Jun;34:1-10.

**159 - Leonardi MC**

Leonardi MC, Maisonneuve P, Mastropasqua MG, et al. Accelerated partial breast irradiation with intraoperative electron radiotherapy. Radiother Oncol. 2013 Jan;106(1):21-7.

**160 - Li J et al**

Li J et al. Breast cancer genetic risk profile is differentially associated with interval and screen-detected breast cancers. Breast. 2017 Jun;34:1-10.

**161 - Liebens FP**

Liebens FP, Carly B, Pastijn A, et al. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: a systematic qualitative review. Breast. 2017 Jun;34:1-10.

**162 - Litière S**

Litière S, Werutsky G, Fentiman IS, et al. Breast conserving therapy versus mastectomy for stage I-II breast cancer: 20-year follow-up of the Breast International Group 1-98 randomised trial. Breast. 2012 Apr;13(4):412-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70042-6. Epub 2012 Feb 27.

**163 - Liu FF**

Liu FF, Shi W, Done SJ, et al. Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Adjuvant Endocrine Therapy. J Clin Oncol. 2017 Jun 1;35(16):1817-25.

10.1200/JCO.2014.57.7999. Epub 2015 May 11

164 - [Livi L](#)

Livi L, Meattini I, Marrazzo L, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus controlled trial. Eur J Cancer 2015;51:451e463.

165 - [Livi L](#)

Livi L, Paia F, Simontacchi G, et al. Loco regional failure pattern after lumpectomy and breast irradiation in 4,185 patients. 2006;45(5):564-70.

166 - [Lovrics PJ](#)

Lovrics PJ, Cornacchi SD, Vora R, et al. Systematic review of radioguided surgery for non-palpable breast cancer. Eur J Cancer 2015;51:451e463.

167 - [Luiten JD](#)

Luiten JD, Beek MA, Voogd AC, et al. Iodine seed- versus wire-guided localization in breast-conserving surgery for non-palpable breast cancer. Eur J Cancer 2015;51:451e463.

168 - [Maaren MC van](#)

Maaren MC van, de Munck L, de Bock GH, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy: a population-based study. Lancet Oncol. 2016 Aug;17(8):1158-70. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30067-5. Epub 2016 Jun 23.

169 - [Madsen EV](#)

Madsen EV, Aalders KC, van der Heiden-van der Loo M, Gobardhan PD, van Oort PM, van der Ent FW, Rutgers EJ, Vriens J, Tumor-Positive Internal Mammary Sentinel Lymph Nodes in Breast Cancer: A Multicenter Cohort Study. Ann Surg Oncol. 2016 Aug;23(8):2615-26. doi: 10.1245/s12250-016-2615-2. Epub 2016 Jun 26.

170 - [Mamounas EP](#)

Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012;30:3960-6.

171 - [Mamounas EP](#)

Mamounas EP, Jeong JH, Wickerham DL, Smith RE, Ganz PA, Land SR, et al. Benefit from exemestane as extended endocrine therapy in the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015 Jun 1;33(11):1915-22. doi: 10.1200/JCO.2014.28.2000. Epub 2015 May 11.

172 - [Mamounas EP](#)

Mamounas EP, Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery. Breast 2015;26:10-17. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.001. Epub 2015 Feb 10.

173 - [Mamtani A](#)

Mamtani A, Barrio AV, King TA, et al. How Often Does Neoadjuvant Chemotherapy Avoid Axillary Dissection in Patients with Breast Cancer? A Prospective Study. Ann Surg Oncol (2016) 23:3467-3474. doi: 10.1245/s12250-016-2615-2. Epub 2016 Jun 26.

174 - [Marinovich ML](#)

Marinovich ML, Houssami N, Macaskill P, et al. Accuracy of ultrasound for predicting pathologic response during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Breast 2015;26:10-17. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.001. Epub 2015 Feb 10.

175 - [Martin M](#)

Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al; Breast Cancer International Research Group 001 Investigators. Adjuvant docetaxel in breast cancer: a randomized, controlled trial. J Clin Oncol. 2012;30:2302-13. doi: 10.1200/JCO.2011.38.1000. Epub 2012 Feb 27.

176 - [Mavaddat N](#)

Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from a population-based study. J Clin Oncol. 2013 Apr 15;31(15):2203-11. doi: 10.1200/JCO.2012.22.1000. Epub 2013 Apr 29.

177 - [Mavroudis D](#)

Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense epirubicin: a randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Ann Oncol. 2015 Jul;26(7):1333-40. doi: 10.1093/annonc/mdv001. Epub 2015 Jun 10.

178 - [McGhan LJ](#)

McGhan LJ, Dueck AC, Gray RJ, et al. The changing landscape of axillary surgery: which breast cancer patients may benefit from axillary dissection? Breast 2015;26:10-17. doi: 10.1016/j.breast.2015.02.001. Epub 2015 Feb 10.

179 - [Meijnen P](#)

- Meijnen P, Oldenburg HS, Loo CE, et al. Risk of invasion and axillary lymph node metastasis in ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3083-3090.
- 180 - [Metcalfe K](#)**  
Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3083-3090.
- 181 - [Metzger-Filho O](#)**  
Metzger-Filho O et al. Patterns of Recurrence and outcome according to breast cancer subtypes in lymph node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3083-3090.
- 182 - [Meyer P](#)**  
Meyer P, Landgraf K, Högel B, et al. BRCA2 mutations and triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2012;7(5):e38362.
- 183 - [Monteau A](#)**  
Monteau A, Sigal-Zafrani B, Kirova YM, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast with close or focally involved margins: a study with increased dosage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Nov 15;75(4):1021-8.
- 184 - [Moran MS](#)**  
Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3083-3090.
- 185 - [Mougalian SS et al](#)**  
Mougalian SS et al. Ten-Year Outcomes of Patients With Breast Cancer With Cytologically Confirmed Axillary Lymph Node Metastases. *JAMA Oncol*. 2016 Apr;2(4):508-16.
- 186 - [Muendlein A](#)**  
Muendlein A, Rohde BH, Gasser K, et al. Evaluation of BRCA1/2 mutational status among German and Austrian women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(11):2005-12. doi: 10.1007/s00432-015-1986-2. Epub 2015 May 15.
- 187 - [Mukesh MB](#)**  
Mukesh MB, Barnett G, Cumming J, et al. Association of breast tumour bed seroma with post-operative complications. *J Surg Oncol*. 2012 Oct;38(10):918-24. doi: 10.1016/j.ejso.2012.05.008. Epub 2012 Jun 14.
- 188 - [Näslund-Koch C](#)**  
Näslund-Koch C, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Increased Risk for Other Cancers in Addition to Breast Cancer for Carriers of BRCA1 and BRCA2: A Population Study. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1208-16. doi: 10.1200/JCO.2015.63.3594. Epub 2016 Feb 16.
- 189 - [National Research Council](#)**  
National Research Council. Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2. Washington: National Academies Press; 2006.
- 190 - [NCCN](#)**  
NCCN guideline breast cancer
- 191 - [Nguyen PL](#)**  
Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2373-8.
- 192 - [Norum J](#)**  
Norum J, Andreassen T. Screening for metastatic disease in newly diagnosed breast cancer patients. What is cost-effective? *J Clin Oncol* 2013; 31: 3083-3090.
- 193 - [Nottegar A](#)**  
Nottegar A, Veronese N, Senthil M, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jul;42(7):919-25. doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.259. Epub 2016 Mar 10.
- 194 - [Obdeijn IM](#)**  
Obdeijn IM, Heijnsdijk EAM, et al. Mammographic screening in BRCA1 mutation carriers postponed until age 40: evaluation of a cost-effective strategy. *J Clin Oncol* 2016; 34(3):315-142.
- 195 - [Obdeijn IM](#)**  
Obdeijn IM, Winter-Warnars GAO, Mann RM, et al. Should we screen BRCA1 mutation carriers only with MRI? A multi-center study. *J Clin Oncol* 2016; 34(3):315-142. doi: 10.1007/s10549-014-2888-8



196 - Olivotto I

Olivotto I, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated breast cancer treatment. *J Clin Oncol* 2013;31:4038e4045.

197 - O'Sullivan CC

O'Sullivan CC, Bradbury I, Campbell C. Efficacy of Adjuvant Trastuzumab for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Meta-Analysis of the Randomized Trastuzumab Trials. *J Clin Oncol*. 2015 Aug 20;33(24):2600-8.

198 - Ouldamer L

Ouldamer L, Bonastre J, Brunet-Houdard S, et al. Dead space closure with quilting suture versus conventional closure after mastectomy (QUISERMAS): protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016 Apr 4;6(4):e009903. doi: 10.1136/bmjopen-2015-002111.

199 - Ouldamer L

Ouldamer L, Caille A, Giraudeau B, et al. Quilting Suture of Mastectomy Dead Space Compared with Conventional Closure: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One*. 2015 Mar 18;10(3):e0124511. doi: 10.1371/journal.pone.0124511. Epub 2015 Mar 18.

200 - Ozen M

Ozen M, Gunduz M, Ates O. Trastuzumab 1-year vs 9-week in early-stage HER2-positive, lymph node negative breast cancer: a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2015;15:100. doi: 10.1186/s12874-015-0100-0.

201 - Pagani O

Pagani O, Reg Tan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(11):1172-81. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00400-0.

202 - Palomba G

Palomba G, Budroni M, Olmeo N, et al. Triple-negative breast cancer frequency and type of BRCA mutation: Clues from a population-based study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140000. doi: 10.1371/journal.pone.0140000.

203 - Pan H

Pan H, Wu N, Ding H, et al. Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer. *PLoS One*. 2013;8(9):e74028. doi: 10.1371/journal.pone.0074028. eCollection 2013.

204 - Pengel KE

Pengel KE, Koolen BB, Loo CE, et al. Combined use of 18F-FDG PET/CT and MRI for response monitoring of breast cancer. *PLoS One*. 2013;8(8):e74028. doi: 10.1371/journal.pone.0074028. eCollection 2013.

205 - Pepels MJ

Pepels MJ, Vestjens JH, de Boer M, et al. Models predicting non-sentinel node involvement also predict for regional recurrence in breast cancer. *PLoS One*. 2013 Dec;39(12):1351-7. doi: 10.1016/j.ejso.2013.09.006.

206 - Perez EA

Perez EA. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 20;32(33):3744-52.

207 - Pern F

Pern F, Bogdanova N, Schürmann P, et al. Mutation analysis of BRCA1, BRCA2, PALB2 and BRD7 in a hospital-based breast cancer population. *PLoS One*. 2012;7(10):e47993. doi: 10.1371/journal.pone.0047993. Epub 2012 Oct 24.

208 - Petrelli F

Petrelli F, Coiu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):233-40. doi: 10.1200/JCO.2012.22.3629.

209 - Phi X-A

Phi X-A, Houssami N, Obdeijn IM, et al. Magnetic Resonance imaging improves breast screening sensitivity in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015;33(4):349-356.

210 - Phi X-A

Phi X-A, Saadatmand S, de Bock GH, et al. Contribution of mammografie to MRI screening in BRCA mutation carriers. *PLoS One*. 2016;11(6):e0156317. doi: 10.1371/journal.pone.0156317.

211 - Piccart MJ

Piccart MJ, Gingras I. Breast cancer in 2015: Academic research sheds light on issues that matter to patients. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;11(11):631-7. doi: 10.1038/nrco.2015.111.

**212 - Piccart-Gebhart MJ**

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.

**213 - Pierce LJ**

Pierce LJ, Phillips KA, Griffith KA, et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer. *Treat*. 2010 Jun;121(2):389-98. doi: 10.1007/s10549-010-0894-z. Epub 2010 Apr 22.

**214 - Pijpe A**

Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, et al; GENEPSO; EMBRACE; HEBON. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer (GENE-RAD-RISK). *BMJ*. 2012 Sep 6;345:e5660. doi: 10.1136/bmj.e5660.

**215 - Pilewskie M**

Pilewskie M, Olcese C, Eaton A, et al. Perioperative breast MRI is not associated with lower locoregional recurrence rate. *May*;21(5):1552-60.

**216 - Pivot X**

Pivot X et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (

**217 - Pivot X**

Pivot X: Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional intravenous infusion for the adjuvant treatment of HER2-positive breast cancer: the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1979-87

**218 - Plecha D**

Plecha D, Bai S, Patterson H, et al. Improving the Accuracy of Axillary Lymph Node Surgery in Breast Cancer with Ultrasound. *Ann Surg Oncol*. 2015.

**219 - Polgar C**

Polgar C, Major T, Fodor J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using high-dose-rate interstitial brachytherapy: a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;94:274e279.

**220 - Poortmans P**

Poortmans P. Postmastectomy radiation in breast cancer with one to three involved lymph nodes: ending the debate. *Lancet Oncol*. 2017;18(10):1253-61.

**221 - Poortmans PM**

Poortmans PM, Arenas M, Livi L. Over-irradiation. *Breast*. 2017 Feb;31:295-302

**222 - Poortmans PM**

Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1615-23.

**223 - Postma EL**

Postma EL, Verkooijen HM, van Esser S, et al. Efficacy of 'radioguided occult lesion localisation' (ROLL) versus 'wire-guided occult lesion localisation' (WOLL) in breast cancer: a randomised controlled multicentre trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;136(2):469-78.

**224 - Pouw B**

Pouw B, de Wit-van der Veen LJ, Stokkel MP, et al. Heading toward radioactive seed localization in non-palpable breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:1015-21.

**225 - Powell SN**

Powell SN, Kachnic LA. Roles of BRCA1 and BRCA2 in homologous recombination, DNA replication fidelity and the cell cycle. *Mol Cell Biochem*. 2004;261:1-10.

**226 - Powles T**

Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant breast cancer. *Res*. 2006;8(2):R13.

**227 - Prendeville S**

Prendeville S, Ryan C, Feeley L, et al. Sentinel lymph node biopsy is not warranted following a core needle biopsy diagnosis of breast cancer. *Jun*;24(3):197-200.

**228 - Preston DL**

Preston DL, Mattson A, Holmberg E, et al. Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *F*

**229 - Prevos R**

Prevos R, Smidt ML, Tjan-Heijnen VC, et al. Pre-treatment differences and early response monitoring of neoadjuvant chemotherapy: a systematic review. *EurRadiol*. 2012 Dec;22(12):2607-16.

**230 - Price J**

Price J, Chen SW. Mammographically screen-detected asymmetric densities with architectural distortion and normal ultrasound findings. *RadiatOncol*. 2015 Jun;59(3):312-9.

**231 - Provencher L**

Provencher L, Hogue JC, Desbiens C, et al. Is clinical breast examination important for breast cancer detection? *Curr Opin Oncol*. 2015 Jun;23(6):453-8.

**232 - Qvamme G**

Qvamme G, Axelsson CK, Lanng C, et al. Randomized clinical trial of prevention of seroma formation after mastectomy. *Acta Oncol*. 2015 Jun;54(6):615-21.

**233 - Rakovitch E**

Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, et al. A population-based validation study of the DCIS Score predicting recurrence in breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2015 Jul;152(2):389-98.

**234 - Ram R**

Ram R, Singh J, McCaig E. Sentinel Node Biopsy Alone versus Completion Axillary Node Dissection in Node Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3780-7.

**235 - Rao R et al**

Rao R et al. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *Jama*. 2013;310(13):1385-94.

**236 - Rebbeck TR**

Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 carriers. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 21;30(3):380-8.

**237 - Recht A**

Recht A, Comen EA, Fine RE, et al. Postmastectomy Radiotherapy: An American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and American Cancer Society Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2016 Dec 20;34(36):4431-4442.

**238 - Renaudeau C**

Renaudeau C, Lefebvre-Lacoeuille C, Campion L, et al. Evaluation of sentinel lymph node biopsy after previous breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jun;22(6):1815-21.

**239 - Riegger et al**

Riegger et al. Comparison of the diagnostic value of FDG-PET/CT and axillary ultrasound for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Jun;40(6):1092-8.

**240 - Robertson L**

Robertson L, Hanson H, Seal S, et al. BRCA1 testing should be offered to individuals with triple-negative breast cancer. *Br J Cancer*. 2012 Feb 14;106(4):613-6. doi: 10.1038/bjc.2012.31. Epub 2012 Feb 14.

**241 - Rodriguez N**

Rodriguez N, Sanz X, Dengra J, et al. Five-year outcomes, cosmesis, and toxicity with 3-dimensional conformal external beam radiotherapy for breast cancer. *Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;87(4):1051-7. doi: 10.1007/s00149-013-074-8. Epub 2013 Jun 14.

**242 - Roeke T**

Roeke T, van Bommel AC, Gaillard-Hemmink MP, et al. The additional cancer yield of clinical breast examination in screening: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Aug;147(1):15-23. doi: 10.1007/s10549-014-3074-8. Epub 2014 Aug 8.

**243 - Romond E**

Romond E, Perez EA, Bryant J, et al. Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab for breast cancer: combined analysis of NSABP-B31/NCCTG-N9831. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-84.

**244 - Rouanet P**

Rouanet P, Roger P, Rousseau E. HER2 overexpression a major risk factor for recurrence in pT1a-bN0M0 breast cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jun;26(6):1215-21. doi: 10.1093/annonc/mdv088. Epub 2015 Apr 22.

**245 - Rummel S**

Rummel S, Varner E, Shriver CD, et al. Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2012 Nov 29;7(11):e48882. doi: 10.1371/journal.pone.0191111. Epub 2012 Nov 29.

**246 - Rusch P**

Rusch P, Hoffmann O, Stickelmann AL, et al. Distant metastasis detected by routine staging in breast cancer patients: implications for clinical practice. *Springerplus*. 2016 Jul 7;5(1):1010. doi: 10.1186/s40064-016-2703-6. eCollection 2016.

**247 - Rusthoven CG**

Rusthoven CG, Rabinovitch RA, Jones BL, et al. The impact of postmastectomy and regional nodal radiation after neoadjuvant chemotherapy: National Cancer Database (NCDB) analysis. *Ann Oncol*. 2016 May; 27(5): 818-27.

**248 - Ryden L**

Ryden L, et al. Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with tamoxifen in postmenopausal early breast cancer: adverse events based on randomized clinical trials. *Breast* 2016;26:106-14.

**249 - Saadatmand S**

Saadatmand S, Vos JR, Hoening MJ, et al. Relevance and efficacy of breast cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Cancer* 2014;135(12):2940-9.

**250 - Saarto T**

Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, et al. Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(12):1793-800.

**251 - Samant R**

Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31(12):1793-800.

**252 - Sanders ME et al**

Sanders ME et al. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in women treated by biopsy or mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2015;33(12):2481-4.

**253 - Schipper RJ**

Schipper RJ, Moosdorff M, Beets-Tan RGH, Smidt ML, Lobbes MBI. Noninvasive nodal restaging in clinically node positive breast cancer: a systematic review. *Eur J Radiol*. 2015 Jan;84(1):41-47.

**254 - Schmidt MK**

Schmidt MK, Hogervorst F, van Hien R, et al. Age- and Tumor Subtype-Specific Breast Cancer Risk Estimates for CHEK2 Mutation Carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(18):2147-54. doi: 10.1200/JCO.2016.66.5844. Epub 2016 Jun 6.

**255 - Schmitz et al**

Schmitz et al. Monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy using MRI and 18F-FDG PET/CT in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(18):2147-54.

**256 - Schneider BP**

Schneider BP Pilot trial of paclitaxel-trastuzumab adjuvant therapy for early stage breast cancer: a trial of the ECOG-A1715. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30(12):1651-7.

**257 - Schwentner L**

Schwentner L, Helms G, Nekljudova V, et al. Using ultrasound and palpation for predicting axillary lymph node status for breast cancer: a systematic review. *Breast*. 2017 Feb;31:202-207.

**258 - Senkus E et al**

Senkus E et al. Primary Breast Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines ESMO guidelines. *Ann Oncol* (2015) 26 (suppl 5):1183-1202.

**259 - Sestak I**

Sestak I, Dowsett M et al. Factors predicting late recurrence for estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jun 15;108(6):e121111. doi: 10.1093/jnci/kjw111. Epub 2016 Jun 15.

**260 - Shachar SS**

Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast Cancer in Women Older Than 80 Years. *J Oncol Pract*. 2016 Feb;12(2):123-30.

**261 - Shaikh T**

Shaikh T, Narra V, Goyal S, et al. Lumpectomy closure technique does not affect dosimetry in patients undergoing extensive axillary lymph node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr;20(4):1323-8. doi: 10.1245/s10434-012-2775-7. Epub 2012 Dec 11.

262 - [Sharek D](#)

Sharek D, Zuley ML, Zhang JY, et al. Radioactive seed localization versus wire localization for lumpectomies: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jun;92(2):407-12. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.011. Epub 2013 Oct 11.

263 - [Sharma P](#)

Sharma P, Klemp JR, Kimler BF, et al. Germline BRCA mutation evaluation in a prospective triple-negative breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 June; 145(3): 707-714. doi:10.1007/s10549-014-2980-0.

264 - [Simos D](#)

Simos D, Catley C, van Walraven C, et al. Imaging for distant metastases in women with early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jun;93(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.03.003. Epub 2015 Jun 22.

265 - [Slamon D](#)

Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1273-83. doi:10.1056/NEJMoa1110060. Epub 2011 Oct 19.

266 - [Smith IE](#)

Smith IE, Dowsett M, Yap YS et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced menopause. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 Jun;92(2):407-12. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.08.011. Epub 2013 Oct 11.

267 - [Smith L](#)

Smith L, Procter M, Gelber RD, et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jun 16;380(9851):1051-60. doi:10.1016/S0140-6736(12)60738-5. Epub 2012 Jun 11.

268 - [Solá M](#)

Solá M, Alberro JA, Fraile M, et al. Complete axillary lymph node dissection versus clinical follow-up in breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):120-7. doi:10.1245/s10434-012-2775-7. Epub 2012 Dec 11.

269 - [Solin LJ et al](#)

Solin LJ et al. A multigene expression assay to predict local recurrence risk for ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol*. 2013 May 20;31(19):2907-14. doi:10.1200/JCO.2012.22.3633. Epub 2013 May 2.

270 - [Soucy G](#)

Soucy G, Bélanger J, Leblanc G, et al. Surgical margins in breast-conservation operations for invasive carcinoma: does the margin matter? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun;80(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.011. Epub 2011 Jun 21.

271 - [Spielmann M](#)

Spielmann M, Roché H, Delozier T. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC T-801 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun;80(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.011. Epub 2011 Jun 21.

272 - [Staley H](#)

Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun;80(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.011. Epub 2011 Jun 21.

273 - [Staley H](#)

Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review. 2011 Jun;80(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.011. Epub 2011 Jun 21.

274 - [Stearns V et al](#)

Stearns V et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective estrogen receptor modulator toremifene. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun;80(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.011. Epub 2011 Jun 21.

275 - [Stewart HJ et al](#)

Stewart HJ et al. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 1;93(11):1051-60. doi:10.1093/jnci/kjv105. Epub 2011 Jun 1.

276 - [Stewart HJ](#)

Stewart HJ, Prescott RJ, Forrest AP. Scottish adjuvant tamoxifen trial: a randomized study updated to 15 years. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jun 1;93(11):1051-60. doi:10.1093/jnci/kjv105. Epub 2011 Jun 1.

277 - [Straver ME](#)

Straver ME, Loo CE, Alderliesten T, et al. Marking the axilla with radioactive iodine seeds (MARI procedure) may reduce axillary lymph node dissection in breast cancer. *Br J Surg*. 2010 Aug;97(8):1226-31. doi:10.1053/bjs.2010.17283. Epub 2010 Jun 24.

278 - [Straver ME](#)

Straver ME, Rutgers EJ, Oldenburg HS, et al. Accurate axillary lymph node dissection is feasible after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011 Jun;80(2):315-21. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.011. Epub 2011 Jun 21.

279 - Strnad V

Strnad V, Ott OJ, Hildebrandt G, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: A randomised, phase 3, non-comparative trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(12):1231-41. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00709-1.

280 - Suter T

Suter T, Procter M, van Veldhuisen D, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3608-15. doi: 10.1200/JCO.2015.33.3608.

281 - Tang G

Tang G, Liu Q. The importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery: the importance of systemic therapy in minimizing local recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3608-15. doi: 10.1200/JCO.2015.33.3608.

282 - Taylor DB

Taylor DB, Bourke AG, Westcott E, et al. Radioguided occult lesion localisation using iodine-125 seeds ('ROLLIS') for non-palpable lesions in the breast. *Radiat Oncol*. 2015;59(4):411-20. doi: 10.1080/13687875.2015.1042241.

283 - Teixeira et al

Teixeira et al. Additional Prone 18F-FDG PET/CT Acquisition to Improve the Visualization of the Primary Tumor and Regional Lymph Nodes in Breast Cancer Patients. *Ann Nucl Med*. 2016;41: 181-6. doi: 10.1007/s12149-016-0980-2.

284 - Teixeira et al

Teixeira et al. PET/CT with 18F-FDG predicts short-term outcome in stage II/III breast cancer patients upstaged to N2/N3. *Ann Nucl Med*. 2016;41: 181-6. doi: 10.1007/s12149-016-0980-2.

285 - Teixeira SC

Teixeira SC, Koolen BB, Elkhuizen PH, et al. PET/CT with 18F-FDG predicts short-term outcome in stage II/III breast cancer patients upstaged to N2/N3. *Ann Nucl Med*. 2016;41: 181-6. doi: 10.1007/s12149-016-0980-2.

286 - Telli ML

Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3608-15. doi: 10.1200/JCO.2015.33.3608.

287 - Tevaarwerk AJ

Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3608-15. doi: 10.1200/JCO.2015.33.3608.

288 - Thompson ER et al

Thompson ER et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australian familial breast cancer cases and controls. *Breast Cancer Res Clin Oncol*. 2015;143(1-2):155-63. doi: 10.1007/s00438-015-1000-2.

289 - Thorsen LB

Thorsen LB, Offersen BV, Danø H, et al. DBCG-IMN: A Population-Based Cohort Study on the Effect of Internal Mammography on Breast Cancer Mortality. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3608-15. doi: 10.1200/JCO.2015.33.3608.

290 - Tjan-Heijnen V

Tjan-Heijnen V et al. DATA study. In press 2017

291 - Tolaney SM

Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1221-31. doi: 10.1056/NEJM.2015.08.14.2536679.

292 - Tormey DC

Tormey DC, Gray R, Falkson HC. Postchemotherapy adjuvant tamoxifen therapy beyond five years in patients with lymph node-negative breast cancer. *Cancer Inst*. 1996; 88: 1828-33. doi: 10.1093/cia/88.11.1828.

293 - Tung N

Tung N, Domcheck SM, Stadler Z et al. Counselling framework for moderate-penetrance cancer-susceptibility mutations. *J Clin Oncol*. 2015;33(26):3608-15. doi: 10.1200/JCO.2015.33.3608.

294 - Tyrer J

Tyrer J, Duffy SW, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporating familial and personal risk factors. *Stat Med*. 2004;23(22):3753-62. doi: 10.1002/sim.2131.

295 - Goss

Goss et al *J Natl Cancer Institute* 2005;97:1262-71 en *J Clin Oncol* 2012; 30: 718

**296 - Valachis A**

Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review. *10.1007/s10549-014-2890-1*. Epub 2014 Feb 25.

**297 - Valachis A**

Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review. *10.1007/s10549-014-2890-1*. Epub 2014 Feb 25

**298 - Valejo FA et al**

Valejo FA et al. Volume of breast tissue excised during breast-conserving surgery in patients undergoing preoperative

**299 - van den Einden LC**

van den Einden LC, Aben KK, Massuger LF, et al. Successful centralisation of patients with vulvar carcinoma: a population-based study. *Sep;48(13):1997-2003*. doi: 10.1016/j.ejca.2012.01.030. Epub 2012 Mar 1.

**300 - van den Hoven I**

van den Hoven I, Kuijt G, Roumen R, et al. A head to head comparison of nine tools predicting non-sentinel lymph node involvement. *Aug;112(2):133-8*.

**301 - van den Hoven I**

van den Hoven I, van Klaveren D, Voogd AC, et al. A Dutch Prediction Tool to Assess the Risk of Additional Axillary Node Involvement in Breast Cancer Patients. *Clin Breast Cancer*. 2015 Sep 21. pii: S1526-8209(15)00214-1. doi: 10.1016/j.clbc.2015.09.003.

**302 - van der Noordaa ME**

van der Noordaa ME, Pengel KE, Groen E, et al. The use of radioactive iodine-125 seed localization in patients with no palpable lymph node involvement. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(4):553-8.

**303 - Van Hellemond IEG**

Van Hellemond IEG et al. Ovarian function recovery during anastrozole in breast cancer patients with chemotherapy-induced

**304 - van Leeuwen FE**

van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease. *Feb;18(3):487-97*.)

**305 - van Nijnatten TJ**

van Nijnatten TJ et al. A Novel Less-invasive Approach for Axillary Staging After Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Breast Cancer: A Prospective Study of Radioactive Iodine-125 Seed Localization in the Axilla With the Sentinel Node Procedure (RISAS): A Dutch Prospective Multicenter Validation

**306 - van Nijnatten TJ**

van Nijnatten TJ, Schipper RJ, Lobbes MB, Nelemans PJ, Beets-Tan RG, Smidt ML. The diagnostic performance of sentinel lymph node biopsy in breast cancer patients after neoadjuvant systemic therapy: A systematic review and meta-analysis *Eur J Surg Oncol*. 2015 Oct

**307 - van Os NJ**

van Os NJ, Roeleveld N, Weemaes CM, et al. Health risks for ataxia-telangiectasia mutated heterozygotes: a systematic review. *Aug;90(2):105-17*. doi: 10.1111/cge.12710. Epub 2016 Jan 20.

**308 - van Ramshorst MS**

van Ramshorst MS, van der Heiden-van der Loo M, Dackus GM, et al. The effect of trastuzumab-based chemotherapy on overall survival in breast cancer patients: a systematic review. *2016 Jul;158(2):361-71*.

**309 - van Riet YE**

van Riet YE, Maaskant AJ, Creemers GJ, et al. Identification of residual breast tumour localization after neo-adjuvant chemotherapy. *2010;36(2):164-9*.

**310 - van Roozendaal LM**

van Roozendaal LM, Goorts B, Klinkert M, et al. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patients treated with tamoxifen. *Apr;156(3):517-25*.

**311 - Vaz-Luis I**

Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, et al. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer. *2015;15(1):1-10*.

312 - Veronesi U

Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer: randomised controlled trial. *Lancet*. 2013 Dec;382(9913):1269-77. doi: 10.1016/S1473-3099(13)20497-2. Epub 2013 Nov 11.

313 - Vliek SB et al

Vliek SB et al. Adjuvant ibandronat in postmenopausal women with early breast cancer. *SABCS 2016*. Abstract S6-02

314 - Volders JH

Volders JH, Haloua MH, Krekel NM, et al.; the nationwide network and registry of histo- and cytopathology in the Netherlands (NCRN). Consequences on margin status and excision volumes: A nationwide pathology study. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jul;42(7):1005-10.

315 - von Minckwitz G

von Minckwitz G et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (FALCON): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;15(7):747-56.

316 - Von Minckwitz G

Von Minckwitz G. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer. *Breast*. 2015 Jun;24(6):558-65.

317 - Voogd AC

Voogd AC, Rutgers EJTh, Leeuwen FE van. Welke factoren beïnvloeden de kans op borstkanker? In: *Volksgezondheid en milieu*. 2014: Nationaalkompas.nl

318 - Vos JR

Vos JR, Hsu L, Brohet RM, et al. Bias Correction Methods Explain Much of the Variation Seen in Breast Cancer Risks. *JCO*. 2014.59.0463. Epub 2015 Jul 6.

319 - Vrieling C

Vrieling C, van Werkhoven E, Maingon P et al, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Therapy Group. Breast Cancer After Long-term Follow-up in the EORTC Boost vs No Boost Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015 Oct 1;3(10):1372-80.

320 - Vriens BE

Vriens BE, Aarts MJ, de Vries B, et al; Breast Cancer Trialists' Group of the Netherlands (BOOG). Doxorubicin/cyclophosphamide treatment in patients with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Oct;49(15):3102-10.

321 - Vriens BE

Vriens BE, de Vries B, Lobbes MB, et al; INTENS Study Group. Ultrasound is at least as good as magnetic resonance imaging for the detection of breast cancer. *Eur J Cancer*. 2016 Jan;52:67-76.

322 - Waaijer L

Waaijer L, Willems SM, Verkooijen HM, et al. Impact of preoperative evaluation of tumour grade by core needle biopsy on treatment in breast cancer. *Br J Surg*. 2015 Aug;102(9):1048-55.

323 - Wang Z

Wang Z, Wu L-C, Chen J-Q. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1653-61.

324 - Watts NB

Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;95(4):1555-62.

325 - Weischer M et al

Weischer M et al. CHEK2\*1100delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 women. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(12):2033-9.

326 - Whelan TJ et al

Whelan TJ et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-16.

327 - Wolde B ten

Wolde B ten, van den Wildenberg FJ, Keemers-Gels ME, et al. Quilting prevents seroma formation following breast cancer axillary lymph node dissection and mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2014 Mar;21(3):802-7. doi: 10.1245/s10434-013-3353-4.

328 - Wolff AC



Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013.

**329 - Wong-Brown MW**

Wong-Brown MW, Meldrum CJ, Carpenter JE, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Feb;33(6):71-80. doi: 10.1200/JCO.2014.28.4937. Epub 2015 Feb 15.

**330 - Woo S-B et al**

Woo S-B et al.. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Int Med* 2006; 144:753-61.

**331 - Yan S**

Yan S, Li K, Jiao X, Zou H. Tamoxifen with ovarian function suppression versus tamoxifen alone as an adjuvant treatment for breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 1433-41

**332 - Yang Y et al**

Yang Y et al. CHEK2 1100delC variant and breast cancer risk in Caucasians: a meta-analysis based on 25 studies with 10,000 cases. *Cancer* 2012;117(7):3501-5.

**333 - Yates L**

Yates L, Kirby A, Crichton S, et al. Risk factors for regional nodal relapse in breast cancer patients with one to three positive lymph nodes. *Ann Oncol* 2011;22(12):2603-10.

**334 - Yi M**

Yi M, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, et al. Evaluation of a breast cancer nomogram for predicting risk of ipsilateral breast tumor recurrence after breast-conserving surgery. *J Clin Oncol*. 2012 Feb 20;30(6):600-7. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4976. Epub 2012 Jan 17.

# Bijlagen

## 1. Werkgroepleden

### Voorzitter

dr. C.H. Smorenburg, internist-oncoloog, NKI-AVL Amsterdam, namens [NIV/NVMO](#)

### Kerngroep

prof. dr. L.J. Boersma, radiotherapeut-oncoloog, MAASTRO clinic Maastricht, namens [NVRO](#)

drs. D. Hairwassers, belangenbehartiger/ervaringsdeskundige, namens [BVN](#)

dr. A.I.M. Obdeijn, radioloog, Erasmus MC Rotterdam, namens [NVVR](#)

dr. M.J.C. van der Sangen, radiotherapeut-oncoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, namens [NABON](#)

G.M. Smit MANP, verpleegkundig specialist mammacare, Waterlandziekenhuis Purmerend, namens [V&VN](#)

dr. L.J.A. Strobbe, chirurg-oncoloog, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis Nijmegen, namens [NVVH/NVCO](#)

dr. J. Wesseling, patholoog, NKI-AVL Amsterdam, namens [NVVP](#)

### Werkgroep

prof. dr. F. Amant, gynaecoloog, NKI-AVL Amsterdam, op persoonlijke titel

dr. C.D.L. Bavelaar, nucleair geneeskundige, Ziekenhuis Gelderse Vallei, namens [NVNG](#)

prof. dr. G.H. de Bock, epidemioloog, UMC Groningen, namens [NHG](#)

dr. H.J.G.D. van den Bongard, radiotherapeut-oncoloog, UMC Utrecht, namens [NVRO](#)

M.M.A. Brood-van Zanten, arts endocrinologische gynaecologie, VUmc, AMC, NKI-AVL Amsterdam, namens [NVOG](#)

dr. N. Bijker, radiotherapeut-oncoloog, Academisch Medisch Centrum Amsterdam, namens [NVRO](#)

prof. dr. P.J. van Diest, patholoog, UMC Utrecht, namens [NVVP](#)

dr. F. van Duijnhoven, chirurg-oncoloog, NKI-AVL, namens [NVVH/NVCO](#)

P. Gielink MSc, oedeemtherapeut, namens [NVFL](#)

dr. H. de Graaf, internist-oncoloog, Medisch Centrum Leeuwarden, namens [NIV/NVMO](#)

drs. M.W. Imhof, radioloog, Radboud UMC Nijmegen, namens [NVVR](#)

dr. A. Jager, internist-oncoloog, Erasmus MC Rotterdam, namens [NIV/NVMO](#)

dr. L. Jansen, chirurg-oncoloog, UMC Groningen, namens [NVVH/NVCO](#)

dr. C.M. Kets, klinisch geneticus, Radboud UMC Nijmegen, namens [VKGN](#)

dr. J.R. Kroep, internist-oncoloog, LUMC, namens [NIV/NVMO](#)

dr. M.B.I. Lobbes, radioloog, MUMC Maastricht, namens [NVVR](#)

dr. J.H. Maduro, radiotherapeut-oncoloog, UMC Groningen, namens [NVRO](#)

dr. C. Meeuwis, radioloog, Rijnstate Ziekenhuis Arnhem, namens [NVVR](#)

dr. J.W.S. Merkus, chirurg-oncoloog, HagaZiekenhuis den Haag, namens [NVVH/NVCO](#)

M. van Oirsouw, belangenbehartiger/ervaringsdeskundige, namens [BVN](#)

dr. J.C. Oosterwijk, klinisch geneticus, UMC Groningen, namens [VKGN](#)

dr. L.M. Pereira, nucleair geneeskundige, Alrijne Ziekenhuis Leiderdorp, namens [NVNG](#)

dr. A.N. Scholten, radiotherapeut-oncoloog, NKI-AVL Amsterdam, namens [NVRO](#)

dr. M.J. Schroevers, psycholoog, UMC Groningen, namens [NVPO](#)

Prof. dr. S.A. Scherjon, gynaecoloog-oncoloog, UMC Groningen, namens [NVOG](#)

dr. C.M.J.C. Seynaeve, internist-oncoloog, Erasmus MC Rotterdam, namens [NVMO](#)

dr. M.L. Smidt, chirurg-oncoloog, MUMC Maastricht, namens [NVVH/NVCO](#)

dr. G. van Tienhoven, radiotherapeut-oncoloog, AMC, namens [NVRO](#)

drs. B.E.P.J. Vriens, internist-oncoloog, Catharina Ziekenhuis Eindhoven, namens [NIV/NVMO](#)

dr. P.J. Westenend, patholoog, Pathologisch laboratorium voor Dordrecht e.o., namens [NVVP](#)

drs. H.W. Wiersma, radioloog, Ziekenhuis Gelders Vallei Ede, namens [NVVR](#)

drs. L.M.H. Wijers, radioloog, Alrijne Ziekenhuis Leiderdorp, namens [NVVR](#)

dr. A.J. Witkamp, chirurg-oncoloog, UMC Utrecht, namens [NVVH/NVCO](#)

dr. L.A.E. Woerdeman, plastisch chirurg, NKI-AVL Amsterdam, namens [NVPC](#)

### Procesbegeleiding

drs. T. (Thijs) van Vegchel adviseur richtlijnontwikkeling [IKNL](#)

[t.vanvegchel@iknl.nl](mailto:t.vanvegchel@iknl.nl)

t 06 549 33 424

### Ondersteuning

S. Janssen, secretaresse [IKNL](#)

## 2. TNM 8 (AJCC)

Bron: Giuliano A.E. MD et al: *Breast Cancer—Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual* ([link naar originele publicatie](#))

### Introduction

The TNM (primary tumor [T], regional lymph nodes [N], distant metastases [M]) staging system began in 1959 as a product of the American Joint Committee for Cancer (AJCC) staging end results reporting. Changes for the eighth edition were based on evidence available from peer-reviewed literature and on findings from large, as yet unpublished databases and were carefully reviewed by a panel of breast cancer experts and AJCC representatives.

The expert panel that formulated the prior (seventh) edition of the staging manual carefully considered the introduction of biomarkers to identify groups with different molecular characteristics and different prognoses. That panel decided that evidence in the literature then available could not support the addition of biomarkers to the TNM staging classification. For the eighth edition, the expert panel concluded that the ensuing advances in clinical and laboratory science and translational research seriously challenged the relevance of the purely anatomic TNM staging for breast cancer. A better understanding of biologic markers, such as estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), and their respective impact on prognosis, selection of therapy, and response to therapy warranted modification of the TNM staging system for breast cancer.

The panel acknowledged that the clinical utility of biologic factors such as grade, hormone receptor expression, HER2 overexpression and/or amplification, and genomic panels has become at least as important as the anatomic extent of disease to predict survival. These factors enable accurate determination of prognosis and selection of systemic therapy and increasingly are affecting locoregional management. The widespread use of immunohistochemical evaluation of these markers to permit reproducible identification of their presence in tumors has greatly altered breast cancer therapy. Although a careful review of the literature did not always result in level I evidence to support the impact of these biologic factors on prognosis, the expert panel felt that, despite the limitations of available evidence, it was essential to incorporate these factors into the revision of the AJCC staging system to remain relevant to contemporary practice.

The panel also recognized that much of the world does not have access to reliable analysis of these factors. The anatomic basis of the TNM staging classification is relevant worldwide, but staging based solely on anatomic factors remains especially relevant where biological markers are not routinely available. In addition, continuing the use of anatomic TNM staging provides continuity with the past and enables breast cancer investigators to compare groups of patients who were treated during different times over the last one-half century. TNM staging also permits current investigators to communicate with each other around the world using a standardized language that reflects tumor burden.

To ensure that the cancer care community has the necessary infrastructure in place for documenting eighth edition stage, the AJCC Executive Committee—in dialogue with the National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results program; the Centers for Disease Control and Prevention; the College of American Pathologists; the National Comprehensive Cancer Network (NCCN); the National Cancer Data Base; and the Commission on Cancer - made the decision to delay implementation of the eighth edition cancer staging system to January 1, 2018. Clinicians will continue to use the latest information for patient care, including scientific content of the eighth edition manual. All newly diagnosed cases through December 31, 2017 should be staged with the seventh edition. The time extension will allow all partners to develop and update protocols and guidelines and for software vendors to develop, test, and deploy their products in time for the data collection and implementation of the eighth edition in 2018.

### Innovations and Changes to Traditional Anatomic TNM

The anatomic TNM system for reporting extent of disease continues to provide quantitative classification categories for the primary tumor (T), regional lymph nodes (N), and distant metastases (M), which are combined to determine an overall stage group. Historically, the TNM anatomic stage groups have been associated with outcome measures, including overall survival (OS) and disease-free survival. When applied to groups of patients, TNM staging provides an accurate prediction of outcome. However, outcome predictions derived from groups of patients within stage groups and subgroups are more problematic when applied to individual patients who have different biologic subtypes of cancers that express different

biomarkers. Thus, while anatomic TNM classifications remain the basis for the eighth edition stage groups, tumor grade, hormone receptor status, and HER2 status are important additional determinants of outcome and are now incorporated into parallel prognostic stage groups that recognize intrinsic tumor biology. Despite the predictive power of intrinsic breast cancer phenotypes, such as luminal, basal, and HER2, extent of disease also offers predictive synergy. The anatomic TNM classification provides a common language for communicating disease burden. Over time, the definitions for classification have required modification, particularly to accommodate additional subclasses of earlier stage breast cancers that are diagnosed with increasing frequency among women who undergo mammographic screening. The eighth edition of the staging manual has continued this evolution and further refined and clarified the definitions for T, N, and M. Table 1 summarizes the significant changes to the TNM classification.

Table 1. Summary of Changes in the Eighth Edition

CHANGE	DETAILS OF CHANGE	LEVEL OF EVIDENCE
	1. Abbreviations: AJCC, American Joint Committee on Cancer; PAM50, prediction analysis of microarray 50.	
AJCC anatomic and prognostic stage groups	There are 2 stage group tables presented in this chapter: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. The anatomic stage group table is based solely on anatomic extent of cancer as defined by the T, N, and M categories.</li> <li>2. The prognostic stage group table is based on populations of persons with breast cancer that have been offered—and mostly treated with—appropriate endocrine and/or systemic chemotherapy, which includes anatomic T, N, and M plus tumor grade and the status of the biomarkers human epidermal growth factor receptor 2 (HER2), estrogen receptor (ER), and progesterone receptor (PR).</li> </ol>	II
Selecting the appropriate stage group table	The prognostic stage group table is preferred for patient care and is to be used for reporting of all cancer patients in the United States.  The anatomic stage group table is provided so that stage can be assigned in regions of the world where the biomarkers cannot be routinely obtained.	N/A
Definition of primary tumor (T)	Lobular carcinoma in situ (LCIS) is removed as a pathologic tumor in situ (pTis) category for T categorization. LCIS is a benign entity and is removed from TNM staging.	I
Definition of primary tumor (T)	The general rules for rounding to the nearest millimeter do not apply for tumors between 1.0 and 1.5 mm, so that these cancers are not classified as microinvasive (T1mi) carcinomas (defined as invasive tumor foci 1.0 mm or smaller). Tumors >1 mm and < 2 mm should be reported rounding to 2 mm.	II
Definition of primary tumor (T)	It is confirmed that the maximum invasive tumor size (T) is a reasonable estimate of tumor volume. Small, microscopic satellite foci of tumor around the primary tumor do not appreciably alter tumor volume and are not added to the maximum tumor size.	I
Definition of primary tumor (T)	The T categorization of multiple synchronous tumors is clarified. These are identified clinically and/or by macroscopic pathologic examination, and their presence documented using the (m) modifier for the T category. This new edition specifically continues using only the maximum dimension of the largest tumor for clinical (cT) and	I

	<p>pathological (pT) T classification; the size of multiple tumors is not added.</p> <p>A clear definition is added that satellite tumor nodules in the skin must be separate from the primary tumor and macroscopically identified to categorize as T4b. Skin and dermal tumor satellite nodules identified only on microscopic examination and in the absence of epidermal ulceration or skin edema (clinical peau d'orange) do not qualify as T4b. Such tumors should be categorized based on tumor size.</p> <p>The criteria for pathological measurement of lymph node metastases are clearly defined. The dimension of the area containing several or multiple tumor deposits is NOT used to determine pathological N (pN) category. The largest contiguous tumor deposit is used for pN; adjacent satellite tumor deposits are not added.</p>
Definition of primary tumor (T)	
Definition of regional lymph node (N)	
Definition of regional lymph node (N)	<p>The expert panel affirmed that cNX is not a valid category unless the lymph node basin has been removed and cannot be examined by imaging or clinical examination; a cN0 category is to be assigned when any evaluation of the lymph nodes is possible and the physical examination or imaging examination is negative.</p>
Definition of distant metastasis (M)	<p>The expert panel affirmed that pM0 is not a valid category. All cases should be categorized as either cM0 or cM1; however, if cM1 is subsequently microscopically confirmed, pM1 is used (see Chapter 1 as well)</p>
Postneoadjuvant therapy classification (ypTNM)	<p>The expert panel clarified that the postneoadjuvant therapy pathological T category (ypT) is based on the largest focus of residual tumor, if present. Treatment-related fibrosis adjacent to residual invasive carcinoma is not included in the ypT maximum dimension. When multiple foci of residual tumor are present, the (m) modifier is included. The pathology report should include a description of the extent of residual tumor explaining the basis for the ypT categorization and, when possible, also should document the pretreatment cT category.</p>
Postneoadjuvant therapy classification (ypTNM)	<p>The expert panel clarified that the largest focus of residual tumor in the lymph nodes, if present, is used for ypN categorization. Treatment-related fibrosis adjacent to residual lymph node tumor deposits is not included in the ypN dimension and classification.</p>
Complete pathological response	<p>The expert panel affirmed that any residual invasive carcinoma detected by pathological examination in the breast or lymph nodes precludes posttreatment classification as a complete pathological response (pCR). If a cancer is categorized M1 (clinical or pathological) prior to therapy, the cancer is categorized as M1 after neoadjuvant therapy, regardless of the observed response to therapy.</p>
Collection of biomarkers (hormone receptor assays and HER2 assay)	<p>The expert panel determined that all invasive carcinomas should have ER, PR, and HER2 status determined by appropriate assays whenever possible.</p>
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—21-gene recurrence score (Oncotype Dx)	<p>For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 21-gene (Oncotype Dx) recurrence score less than 11, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0, and the tumor is staged using the AJCC prognostic stage group table as stage I.</p>
Inclusion of multigene panels (when available) as stage	<p>For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a Mammaprint low-risk</p>

modifiers—Mammaprint	score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—EndoPredict	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a 12-gene (EndoPredict) low-risk score, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—PAM50 (Prosigna)	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a PAM50 risk-of-recurrence score in the low range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II
Inclusion of multigene panels (when available) as stage modifiers—Breast Cancer Index	For patients with hormone receptor-positive, HER2-negative, and lymph node-negative tumors, a Breast Cancer Index in the low-risk range, regardless of T size, places the tumor into the same prognostic category as T1a-T1b N0 M0.	II

Lobular carcinoma in situ (LCIS) has been removed from the staging classification system and is no longer included in the pathologic tumor in situ (pTis) category. LCIS is treated as a benign entity with an associated risk for developing carcinoma in the future but not as a malignancy capable of metastases. There is a small subset of LCIS that has high-grade nuclear features and may exhibit central necrosis. This subset has been referred to as pleomorphic LCIS and has histologic features that partially overlap the features of ductal carcinoma in situ (DCIS), including the potential to develop calcifications detectable by mammography. The expert panel debated whether to include this variant of LCIS in the pTis category; however, there are insufficient data in the literature regarding outcomes and reproducible diagnostic criteria for this LCIS variant. Cases exhibiting DCIS and LCIS are classified as pTis (DCIS). The only other Tis category, pTis (Paget), is for pure Paget disease without any underlying DCIS or invasive carcinoma.

The seventh edition staging manual included rules for rounding tumor size to the nearest millimeter. This was problematic for microinvasive carcinoma of the breast. The eighth edition manual explicitly defines microinvasive pathologic T1 tumors (pT1mi) as those measuring ≤ 1.0 mm and clarifies that tumors between 1.0 and 1.5 mm should be rounded up to 2.0 mm (pT1a). Table 2 lists the primary tumor size (T) classifications.

Table 2. American Joint Committee on Cancer Definition of Primary Tumor (T)—Clinical (cT) and Pathological (pT)

<b>T</b>	<b>T CRITERIA</b>
<b>CATEGORY</b>	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) <sup>a</sup>	Ductal carcinoma in situ (DCIS)
Tis (Paget)	Paget disease of the nipple NOT associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
T1	Tumor ≤ 20 mm in greatest dimension
T1mi	Tumor ≤ 1 mm in greatest dimension
T1a	Tumor > 1 mm but ≤ 5 mm in greatest dimension (round any measurement from >1.0-1.9 mm to 2 mm)
T1b	Tumor > 5 mm but ≤ 10 mm in greatest dimension
T1c	Tumor > 10 mm but ≤ 20 mm in greatest dimension
T2	Tumor > 20 mm but ≤ 50 mm in greatest dimension
T3	Tumor > 50 mm in greatest dimension

T4	Tumor of any size with direct extension to the chest wall and/or to the skin (ulceration or macroscopic nodules); invasion of the dermis alone does not qualify as T4
T4a	Extension to the chest wall; invasion or adherence to pectoralis muscle in the absence of invasion of chest wall structures does not qualify as T4
T4b	Ulceration and/or ipsilateral macroscopic satellite nodules and/or edema (including peau d'orange) of the skin that does not meet the criteria for inflammatory carcinoma
T4c	Both T4a and T4b are present
T4d	Inflammatory carcinoma (see "Rules for Classification")

The eighth edition manual affirms that the TNM system for breast carcinoma is an estimate of total tumor volume; however, there are no easily applied and reproducible methods for calculating total primary tumor volume. The expert panel reaffirmed that the maximum tumor dimension is the best surrogate for volume and that additional small foci of tumor do not substantially alter the overall volume of tumor relative to the maximum dimension of the largest focus of tumor. Small satellite foci of microscopic tumor surrounding the main tumor mass do not alter the size or T classification of the tumor. Following similar principles, when synchronous tumors are present, the size of the largest tumor focus is used for T classification; the tumor sizes are not added (3). Multifocal tumors are identified clinically or by macroscopic pathologic evaluation and are designated with the (m) modifier. A synchronous 1.5-cm and 0.6-cm tumor, for example, would be classified as pT1c(m). Generally, incidentally identified microscopic tumors in proximity to the main tumor mass would be considered satellite foci; however, occasionally, a synchronous invasive tumor may be macroscopically missed in a large excision or mastectomy specimen. In these situations, clinical judgment should be exercised, and it would be permissible to use the (m) modifier, particularly when the tumors have different histology, grade, or prognostic receptor status. The size of each macroscopic focus of tumor should be verified microscopically and compared with clinical and imaging dimensions to assist in establishing the best T classification. The new manual adds a clear definition indicating that satellite tumor nodules in the skin must be separate from the primary tumor and macroscopically identified to be classified as T4b. Skin and dermal tumor satellite nodules identified only on microscopic examination and in the absence of skin ulceration or skin edema (clinical peau d'orange) do not qualify as T4b (4). In contrast, inflammatory carcinoma classified as T4d is primarily a clinical diagnosis based on diffuse erythema or edema of one-third or more of the breast. The expert panel discussed but did not create a specific T classification for the rare examples where there is clear evidence for the presence of invasive carcinoma but a primary breast invasive carcinoma was not identified. Examples of evidence of invasion include a lymph node with metastatic carcinoma or definitive lymphatic vascular invasion (LVI) in the breast without identification of definitive invasive carcinoma in the breast or only DCIS in the breast. In these situations, the T classification is pT0 or pTis (DCIS), as appropriate, and a comment should be added to the report indicating that the positive lymph node or LVI is evidence that invasive carcinoma is present but was not identified. These situations should prompt thorough attempts to identify a primary invasive carcinoma using additional pathologic, clinical, or imaging evaluation. Additional discussion of this situation can be found in Chapter 1 of the eighth edition manual (5).

The expert panel did not recommend any major changes to N classification in the new edition of the staging manual (Table 3). However, the criteria for pathologic measurement of lymph node metastases are now more clearly defined. The dimension of the area containing several or multiple tumor deposits is not used to determine the pathologic lymph node (pN) category. The largest contiguous tumor deposit is used for pN; adjacent tumor deposits are not added together. In distinguishing pN0 tumors with lymph nodes containing isolated tumor cells (pN0[i+]) and pN1mi from other N categories, the clarifications follow the same principles outlined above for T classification, and estimates of tumor burden based on maximum size of the largest focus of tumor are used to estimate total tumor volume. The new manual incorporates supplemental figures that reinforce the concept that isolated tumor cell (ITC) clusters and micrometastases are more likely to be present as multiple tumor deposits, either in proximity to one another or dispersed in different locations within the lymph node, rather than as single tumor deposits. Only the size of the largest tumor deposit within a lymph node is used to classify that node, and the collective summary of all lymph nodes is used to determine the final N classification. For example, a lymph node with at least one tumor deposit >2.0 mm that also contains a few scattered micrometastases and ITC clusters would only be tabulated as a lymph node with a macrometastasis. If the patient had one additional involved lymph node with the largest tumor deposit qualifying as a micrometastasis and 2 additional involved lymph nodes with ITCs only, the 4 positive lymph nodes would be tabulated as 1 macrometastasis, 1 micrometastasis, and 2 ITCs, and the overall N classification would be pN1a. In other words, the tabulation of positive lymph nodes recognizes

only the largest tumor deposit in each lymph node; and the sum of the tabulation of macrometastases, micrometastases, and ITCs is equivalent to the total number of lymph nodes containing metastatic tumor deposits. Lymph nodes with ITCs only are tabulated in the report but do not contribute to overall N classification; the above example would not be considered pN2a. The new manual also clarifies that cNX is a category that should be rarely used and is generally not valid. A classification of cN0 should be used except in the rare event that the regional lymph node basin has been removed and cannot be evaluated by clinical or imaging examination. The expert panel considered but decided not to incorporate the lymph node ratio (LNR) as an alternative method for N classification and recognized that, when modest numbers of lymph nodes are removed for pathologic evaluation, the LNR performs as well or better than total positive lymph nodes for outcome prediction (6-9). However, when only a few lymph nodes are removed, which commonly occurs with sentinel lymph node biopsy, the LNR can perform worse than total positive lymph nodes and may be misleading.

Table 3. American Joint Committee on Cancer Definition of Regional Lymph Nodes—Clinical (cN) and Pathological (pN)

### CATEGORY

### CRITERIA

Abbreviation: ITCs, isolated tumor cells.

<sup>a</sup> The (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel lymph node biopsy or fine-needle aspiration/core needle biopsy, respectively.

<sup>b</sup> The cNX category is used sparingly in patients with regional lymph nodes that were previously surgically removed or if there is no documentation of physical examination of the axilla.

<sup>c</sup> cN1mi is rarely used but may be appropriate in patients who undergo sentinel lymph node biopsy before tumor resection, which is most likely to occur in patients who receive neoadjuvant therapy.

<sup>d</sup> The (sn) and (f) suffixes should be added to the N category to denote confirmation of metastasis by sentinel lymph node biopsy or fine-needle aspiration/core needle biopsy, respectively, with NO further resection of lymph nodes.

cN <sup>a</sup>

cNX <sup>b</sup> Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, previously removed)

cN0 No regional lymph node metastases (by imaging or clinical examination)

cN1 Metastases to movable ipsilateral level I and II axillary lymph node(s)

cN1mi <sup>c</sup> Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)

cN2 Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes that are clinically fixed or matted; *or* in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases

cN2a Metastases in ipsilateral level I and II axillary lymph nodes fixed to one another (matted) or to other structures

cN2b Metastases only in ipsilateral internal mammary lymph nodes in the absence of axillary lymph node metastases

cN3 Metastases in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I and II axillary lymph node involvement;

*or* in ipsilateral internal mammary lymph node(s) with level I and II axillary lymph node metastases;

*or* metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement

cN3a Metastases in ipsilateral infraclavicular lymph node(s)

cN3b Metastases in ipsilateral internal mammary lymph node(s) and axillary lymph node(s)

cN3c Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)



pN <sup>d</sup>	
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed (eg, not removed for pathological study or previously removed)
pN0	No regional lymph node metastasis identified or ITCs only
pN0(i+)	ITCs only (malignant cell clusters no larger than 0.2 mm) in regional lymph node(s)
pN0(mol+)	Positive molecular findings by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR); no ITCs detected
pN1	Micrometastases; or metastases in 1-3 axillary lymph nodes; and/or clinically negative internal mammary lymph nodes with micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy
pN1mi	Micrometastases (approximately 200 cells, larger than 0.2 mm, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastases in 1-3 axillary lymph nodes, at least one metastasis larger than 2.0 mm
pN1b	Metastases in ipsilateral internal mammary sentinel lymph nodes, excluding ITCs
pN1c	pN1a and pN1b combined
pN2	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the absence of axillary lymph node metastases
pN2a	Metastases in 4-9 axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm)
pN2b	Metastases in clinically detected internal mammary lymph nodes with or without microscopic confirmation; with pathologically negative axillary lymph nodes
pN3	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes; or in infraclavicular (level III axillary) lymph nodes; or positive ipsilateral internal mammary lymph nodes by imaging in the presence of one or more positive level I and II axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes and micrometastases or macrometastases by sentinel lymph node biopsy in clinically negative ipsilateral internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes
pN3a	Metastases in 10 or more axillary lymph nodes (at least one tumor deposit larger than 2.0 mm); or metastases to the infraclavicular (level III axillary lymph) nodes
pN3b	pN1a or pN2a in the presence of cN2b (positive internal mammary lymph nodes by imaging); or pN2a in the presence of pN1b
pN3c	Metastases in ipsilateral supraclavicular lymph nodes

The eighth edition manual clarifies the use of M classification codes but does not make any changes to the M classification definitions (Table 4). The expert panel affirmed that pM0 is not a valid category, and all cases should be classified as cM0 or cM1. If cM1 is subsequently confirmed by pathologic examination, then pM1 is appropriate. A benign biopsy of a clinically suspicious lesion also does not indicate classification as pM0, because it does not guarantee the absence of metastatic lesions elsewhere. A classification of cM0(i+) is used if there is no clinical or imaging evidence of distant disease but there is molecular or microscopic evidence of circulating tumor cells or disseminated tumor cell deposits no larger than 0.2 mm in bone marrow or other nonregional lymph nodes. Table 5 illustrates the TNM anatomic stages.

Table 4. American Joint Committee on Cancer Definition of Distant Metastasis (M)

#### CATEGORIES FOR DISTANT METASTASES—CLINICAL AND PATHOLOGICAL (CM0, CM1, PM1)

<b>M</b>	<b>M CRITERIA</b>
<b>CATEGORY</b>	

<sup>a</sup>Note that imaging studies are not required to assign the cM0 category.

M0	No clinical or radiographic evidence of distant metastases <sup>a</sup>
cM0(i+)	

M1	<p>No clinical or radiographic evidence of distant metastases in the presence of tumor cells or and no deposits no greater than 0.2 mm detected microscopically or by using molecular techniques in circulating blood, bone marrow, or other nonregional lymph node tissue in a patient without symptoms or signs of metastases</p> <p>Distant metastases detected by clinical and radiographic means (cM) and/or histologically proven metastases larger than 0.2 mm (pM)</p>
----	--

Table 5. American Joint Commission on Cancer TNM Anatomic Stage Groups <sup>a</sup>**T N M STAGE GROUP <sup>b</sup>**

<sup>a</sup> The Anatomic Stage Group table should only be used in global regions where biomarker tests are not routinely available. Cancer registries in the United States must use the Prognostic Stage Group table for case reporting.

<sup>b</sup> Notes for Anatomic Stage Grouping:

- T1 includes micrometastases (T1mi).
- T0 and T1 tumors with lymph node micrometastases only are excluded from stage IIA and are classified as stage IB.
- M0 includes M0 with isolated tumor cells (i+).
- The designation pM0 is not valid; any M0 is clinical.
- If a patient presents with M1 disease before neoadjuvant systemic therapy, then the stage is stage IV and remains stage IV regardless of response to neoadjuvant therapy.
- Stage designation may be changed if postsurgical imaging studies reveal the presence of distant metastases, provided the studies are performed within 4 months of diagnosis in the absence of disease progression and provided the patient has not received neoadjuvant therapy.
- Staging after neoadjuvant therapy is denoted with a “yc” or “yp” prefix to the T and N classification. No stage group is assigned if there is a complete pathological response (pCR) to neoadjuvant therapy: for example, ypT0ypN0cM0.

Tis	N0	M0 0
T1	N0	M0 IA
T0	N1mi	M0 IB
T1	N1mi	M0 IB
T0	N1	M0 IIA
T1	N1	M0 IIA
T2	N0	M0 IIA
T2	N1	M0 IIB
T3	N0	M0 IIB
T1	N2	M0 IIIA
T2	N2	M0 IIIA
T3	N1	M0 IIIA
T3	N2	M0 IIIA
T4	N0	M0 IIIB
T4	N1	M0 IIIB
T4	N2	M0 IIIB
Any T	N3	M0 IIIC
Any T	Any N	M1 IV

Several clarifications of the postneoadjuvant therapy pathologic T classification (ypT) have been included in the new manual. When residual tumor is present in the breast, the largest focus of viable-appearing, residual tumor is used for ypT classification; treatment-related fibrosis or necrotic-appearing tumor around or adjacent to residual tumor is not included in the maximum dimension. When multiple foci of viable residual tumor are present, the (m) modifier should be appended to the ypT classification. When residual lymph node disease is present, the size of the largest focus of residual tumor is used to determine the ypN classification, and treatment-associated fibrosis is not included, analogous to the ypT classification. The pathology report should include a description of the residual tumor in the breast and regional lymph nodes that explains the basis of the ypT and ypN classifications; when possible, the report should also include the pretreatment cT and cN classifications. The expert panel affirmed that any residual, invasive tumor detected by pathological examination in the breast or regional lymph nodes precludes classification as a complete pathologic response. The finding of residual DCIS after neoadjuvant therapy is classified as ypTis. The expert panel discussed the situation in which the only residual disease detected is tumor within lymphatic vascular channels (LVI). Although there is no specific ypT classification for this situation, and there is no comprehensive outcome analysis for this event, it would not currently be considered a pathologic complete response. Regardless of response to therapy, if a cancer is classified pathologically or clinically as M1 before neoadjuvant therapy, then the cancer is classified M1 after therapy.

## The Incorporation of Biologic Factors Into AJCC Stage

The issue of incorporating biologic factors to include tumor grade, expression of hormone receptors and HER2, as well as multigene prognostic and predictive panels into staging was carefully reviewed and extensively deliberated by the breast expert panel. For the eighth edition, the breast expert panel concluded that the progress in biology, diagnostics, and therapeutics made incorporation of biology into the current staging system mandatory, recognizing the complexities and limitations involved. Clinicians often communicate with each other using biologic factors as well as TNM. For example, a colleague might say, “The patient has a T1N0M0, high-grade, triple-negative cancer.”

The earliest prognostic biologic factor recognized by pathologists was tumor differentiation. Simply stated, this is how close or far from normal breast tissue a tumor appears microscopically. Tumors that closely resemble normal tissue are well differentiated, and those that are far from normal are poorly differentiated. Normal breast lobules are comprised of cells with round, regular nuclei arranged in well-formed glands or tubules, and with very few dividing cells. Today, the evaluation of these 3 factors has been standardized by the Nottingham group (10-11). Each of the 3 factors—nuclear pleomorphism, gland or tubule formation, and dividing cells or mitotic activity—is given a score from 1 to 3 (with 1 being the closest to normal). The scores are added and, if the combined tumor score is between 3 and 5, it is well differentiated or grade 1. If

the combined score is 6 or 7, it is grade 2; and, if the combined score is 8 or 9, it is poorly differentiated or grade 3. The expert panel decided to incorporate Nottingham tumor grade in conjunction with other biomarkers, multigene assays, and panels to modify the assigned TNM stage.

The majority of available data regarding biomarkers and prognostic and predictive multigene panels are retrospective in nature and are confounded by the lack of a “no-treatment” control group of patients. With respect to biomarkers, large databases with complete data and adequate follow-up have not been available, largely because HER2 status was not routinely recorded by tumor registries until 2010. There are now data showing the value of incorporating biologic factors with TNM anatomic staging to refine prognostic categories in patients with breast cancer. In a study from The University of Texas MD Anderson Cancer Center (MD Anderson) that included 3,728 patients who were treated between 1997 and 2006, investigators developed a staging system that incorporated grade and ER status with pathologic stage to facilitate improved stratification with respect to disease-specific survival (DSS) compared with pathologic stage alone (12). This was validated with 26,711 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. One important caveat of that work is that it predated the routine use of trastuzumab for patients with HER2-positive breast cancer. The investigators subsequently updated these analyses with a cohort of 3,327 patients treated at MD Anderson from 2007 to 2013. That cohort included 306 patients (9.2%) with HER2-positive breast cancer, the majority of whom received trastuzumab. In this updated - although as yet unpublished - analysis, the inclusion of HER2 status, along with grade, ER status, and AJCC pathologic stage, further refined patient stratification with respect to DSS (E.A. Mittendorf, personal communication). These findings were validated using a cohort of 67,944 patients identified in the California Cancer Registry. The studies from MD Anderson included patients who received multidisciplinary treatment that included appropriate adjuvant systemic therapy and anti-HER2 agents, thus confirming the prognostic significance of biologic factors in appropriately treated patients.

Additional work from the MD Anderson group was discussed extensively by the breast expert panel while revisions of the AJCC staging system were ongoing. Data from the MD Anderson study of patients treated between 2007 and 2013 (n = 3,327) were used to determine a risk profile and assign a score (Bioscore) to alter patient’s stage. The MD Anderson staging system assigned points for each biologic factor and TNM pathologic stage with the number of points resulting in a Bioscore ranging from 0 to 4 based on the hazard ratio magnitude determined on multivariate analysis (Table 6). A patient would be determined to have a Bioscore ranging from 0 to 7 with a corresponding DSS of 100% to 33% (Table 7). Briefly, this system considers grade, ER status, and HER2 status. No points are assigned for grade 1 or 2 tumors, ER-positive tumors, or HER2-positive tumors. One point is assigned for grade 3 tumors, ER-negative tumors, and HER2-negative tumors. Therefore, a risk-profile Bioscore from 0 to 3 is calculated. Within each TNM stage, the risk Bioscore can be used to further stratify patients. For example, a patient with an anatomic stage IIB tumor that is grade 1, ER-positive, and HER2-negative would have a risk-profile score of 1 with a corresponding 5-year DSS rate of 97% and a 5-year OS rate of 95% in contrast to a patient with an anatomic stage IIB tumor that is grade 3, ER-negative, and HER2-negative, who would have a risk-profile score of 3 with 5-year DSS and OS rates of 92%. This risk-profile study was limited by the relatively small cohort in which the profile was developed. Although such a point-based staging system would perhaps improve staging accuracy, it would represent a complex departure from traditional TNM anatomic staging. The expert panel felt that validation in a larger cohort would be required before the risk profile could be considered for incorporation into AJCC staging; however, its data strongly support the incorporation of biomarkers into the TNM staging system.

Table 6. The University of Texas MD Anderson Cancer Center Univariate and Multivariate Analyses for Clinicopathologic Factors Associated With Disease-Specific Survival

FACTOR	5-YEAR DSS, %	UNIVARIATE ANALYSIS		MULTIVARIATE ANALYSIS		BIOSCORE POINTS ASSIGNED
		HR	P	HR	P	
Abbreviations: DSS, disease-specific survival; ER, estrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; HR, hazard ratio; NS, nonsignificant; PR, progesterone receptor.						

Source: Personal communication, E.A. Mittendorf (unpublished data).

Pathologic stage						
IA/IB	99.1	Referent		Referent		0
IIA	98.0	2.8	.002	2.3	.01	1
IIB	95.6	4.8	< .0001	4.0	< .0001	2
IIIA	95.4	6.8	< .0001	7.2	< .0001	3
IIIC	79.5	26.6	< .0001	19.9	< .0001	4
ER status						
Positive	98.8	Referent		Referent		0
Negative	92.9	4.9	< .0001	2.5	.001	1
PR status						
Positive	98.8	Referent		Referent		
Negative	95.2	4.0	< .0001		NS	
HER2 status						
Positive	97.5	Referent		Referent		0
Negative	98.0	0.8	.5	2.2	.04	1
Nuclear grade						
1	99.8	Referent		Referent		0
2	98.9	5.0	.1	4.0	.2	0
3	95.3	25.0	.001	13.0	.01	1

Table 7. Five-Year Disease-Specific Survival Outcomes by Bioscore for The University of Texas MD Anderson Cancer Center Cohort (N = 3327)

#### **BIOSCORE: POINTS ASSIGNED DSS (95% CI), %**

Abbreviations: 95% CI, 95% confidence interval; DSS, disease-specific survival.

Source: Personal communication, Mittendorf EA (unpublished data).

0, n = 36	100
1, n = 1204	99.4 (98.8-99.8)
2, n = 919	99.2 (98.0-99.7)
3, n = 667	97.2 (95.2-98.4)
4, n = 339	94.2 (90.1-96.7)
5, n = 129	92.0 (84.5-96.0)
6, n = 23	77.3 (53.6-89.9)
7, n = 10	33.3 (6.3-64.6)

There was a strong consensus among panel members that anatomic stage groups be maintained, as they could be applied to all patients with breast cancer worldwide, regardless of the availability of biomarker analysis or multigene assays. This recommendation acknowledged that there are many countries where biomarker assays and multigene panels are not routinely used, often because of the lack of resources to pay for such testing. Although anatomic staging has changed over the years, it still can be used as a link to the past for comparison of studies and patient populations as well as a common terminology for physicians regardless of country or available resources.

To address the importance of tumor biology, in addition to defining AJCC anatomic stage groups, the breast expert panel has defined biologic factor-based prognostic stage groups for the eighth edition that take into consideration tumor grade; HER2, ER, and PR status; and multigene panel (such as Oncotype DX) status. The incorporation of tumor grade and ER, PR, and HER2 status was determined based in part on an unpublished analysis performed by Dr. David J. Winchester, an expert panel member, using data from 238,265 women diagnosed with invasive breast cancer in 2010 who were included in the National Cancer Database. The analyses used conventional AJCC T, N, and M categories as well as tumor grade and ER, PR, and HER2 status to define prognostic subgroups. In the eighth edition, patients with triple-negative tumors, regardless of grade, have survival comparable to that of patients with disease one

stage higher than those who have tumors expressing either HER2, ER, or PR. Similarly, patients with grade 3 tumors that are HER2-negative and positive for either ER or PR also have survival comparable to that of patients with disease one stage higher than those with tumors of a lower grade. This is supported by the analysis of Dr. David J. Winchester (personal communication), which is similar to findings of single-institution studies (12-13). Table 8 illustrates examples of the effect of grade and biomarkers on selected seventh edition TNM stage groups.

Table 8. Examples of Revisions to Breast Cancer Staging Using Biomarkers and Oncotype DX

T	N	M	G	HER2	ER	PR	SEVENTH EDITION	EIGHTH EDITION
							ANATOMIC	PROGNOSTIC
							STAGE/PROGNOSTIC GROUP	STAGE GROUP
Abbreviations: –, negative; O+, positive; ER, estrogen receptor; G, grade; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; M, metastasis classification; N, lymph node classification; PR, progesterone receptor; T, tumor classification.								
Biomarkers								
1	0	0	1	–	–	–	IA	IIA
1	0	0	3	–	+	–	IA	IIA
3	1-2	0	1	+	+	+	IIIA	IB
Oncotype DX								
recurrence score < 11 for ER-positive tumors								
2	0	0	Any	–	+	Any	IIA	IB
1-2	1	0	Any	–	+	Any	IIA/IIB	IB
0-2	2	0	1-2	+	+	+	IIIA	IB

As stated above, the eighth edition prognostic stage groups also take into consideration multigene panel testing. Recently, early results from prospective clinical trials have begun to emerge, and the value of multigene panels for managing patients has progressed to the point where such panels are routinely incorporated into national guidelines and recommendations for treatment (14-15). A few recent publications and abstracts have reported outcome data relative to multigene panel test results, although with limited follow up of only 3 to 5 years. Although the expert panel does not endorse any particular assay, the multigene panel used in the majority of these studies was the 21-gene Oncotype DX recurrence score (16-20), whereas one study used the 70-gene MammaPrint in conjunction with Adjuvant! Online (21-22). Table 9 summarizes 5-year outcome data from studies using multigene panels to define low-risk patients who were treated predominantly without systemic chemotherapy (16-19). For such low-risk patients, downstaging to stage I based on biology is supported by the consistently low 5-year risk of recurrence. The major impact of a multigene panel in the eighth edition prognostic stage grouping is the downstaging of biologically low-risk T2 N0 from stage II to stage I for tumors with a low Oncotype DX recurrence score. This change in staging is supported by currently reported studies consistently demonstrating a very low risk of recurrence at 3 to 5 years in the low-risk subgroup of patients, as selected by low-risk biology determined by multigene panels. Caveats include only 3-year to 5-year results reported, differing clinical selection criteria, differing treatments used, differing molecular profiling tools used, and differing cutoff points used for selecting the low-risk subgroup of patients. As of this time, no upstaging is recommended based on multigene panel testing. Table 8 shows the impact of gene panels with Oncotype DX recurrence scores.

Table 9. Comparison of Outcome Studies Using Multigene Panels to Define Patients With Low-Risk Biology <sup>a</sup>

TAILORX STUDY (SPARANO 2015 (16))	STEMMER 2015 (17-18)	RASTER STUDY (DRUKKER 2013 (21))	SHAK 2015 (19)
---	-------------------------	-------------------------------------	-------------------

Abbreviations: Chemo, chemotherapy; HMO, health maintenance organization; RASTER, Microarray Prognostics In Breast Cancer; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; TAILORx, Trial Assigning Individualized Options for Treatment; Unk, unknown.

<sup>a</sup> The analysis was restricted to studies that reported 5-year outcomes.

<sup>b</sup> T1c and T2 tumors measured 1.0 to 1.9 cm and  $\geq 2.0$  cm, respectively.

<sup>c</sup> Classification is for all patients, not just those with low recurrence scores.

<sup>d</sup> Values indicate breast cancer-specific survival for patients with chemo vs no/unknown chemo, respectively.

Type of study	Prospective clinical trial, not randomized	Population-based, HMO (Israel)	Community-based (Netherlands)	SEER database (Netherlands)
Prospective decision-making based on multigene testing	Yes	Yes	Yes	No
Definition of low-risk biology	Recurrence score $\leq 10$	Recurrence score $< 18$	Low MammaPrint and low Adjuvant! Online	Recurrence score $< 18$
No. of low-risk patients	1626	813	95	21,023
T classification T1c/T2	61%/31% <sup>b</sup>	Unk	Unk/0%	53% <sup>c</sup> /Unk
Systemic therapy	97-100% hormones, $< 1\%$ chemo	Unk hormones, 1% chemo	4% hormones, 3% chemo, and hormones	Unk hormones, 7% chemo
Median follow-up, y	5.75	5.9	5.1	3.25
5-Year outcomes for low-risk patients				
Invasive disease-free survival	93.8%			
Freedom from distant recurrence	99.3%	99.5%	94.3%	
Freedom from any recurrence	98.7%			
Overall survival	98.0%			
Breast cancer-specific survival		99.9%		99.3%-99.6% <sup>d</sup>
Distant recurrence-free interval			95.3%	

It should be noted that Oncotype DX is the only multigene panel included in the prognostic stage group table of the eighth edition, because it is supported by level 1 data. In addition, it is a strong recommendation of the expert panel that prognostic and predictive markers should not be used as part of the staging system without knowledge of basic tumor markers (ER, PR, and HER2) as a necessary prerequisite. A second recommendation is that multigene panels would be incorporated into the staging system only for selected subsets of breast cancer (eg, hormone receptor-positive, HER2-negative, tone-half, lymph node-negative). Third, multigene panels currently in clinical use may simply represent a substitute for measuring proliferation. The Ki-67 labeling index as a single marker of proliferation was not considered sufficiently reliable to add to staging because of its known lack of reproducibility, especially between different laboratories, as well as the lack of agreement on an optimal cutoff point (14, 23).

The staging complexity of this new edition is clearly increased by the addition of contemporary multigene expression panels. The US Food and Drug Administration has approved for clinical use a panel for women younger than 61 years with TNM stage I or II lymph node-negative breast cancer. In addition, the Tumor Marker Guidelines Committee of the American Society of Clinical Oncology has recommended that a second multigene panel based on expression of 21 genes, as determined by reverse

transcriptase-polymerase chain reaction, “may be used” to determine prognosis for patients with ER-positive breast cancer and tumor-free lymph nodes who will be treated with tamoxifen systemic therapy. The Breast Cancer Guideline Committee of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) has stated that using genomic and gene-expression arrays that also incorporate prognostic/predictive biomarkers like the Oncotype Dx recurrence score may provide prognostic and predictive information in addition to anatomic staging and ER/PR and HER2 status. Clinical validation of these assays is accumulating, supporting their use as prognostic and predictive tools and leading to this modification of the staging system for breast cancer.

The incorporation of biomarkers and multigene panels into the eighth edition AJCC staging system allows for more refined staging that reflects the prognostic and predictive significance of biologic factors. The expert panel realizes that not all oncologists use biomarker assays, and this could result in staging disparities. However, many oncologists do, and the NCCN guidelines recognize their use. The incorporation of multigene panels with the Oncotype DX or any gene panel creates its own problems. Some clinicians may decide not to order the test because of the patient's comorbidities or finances. This could result in a staging discrepancy based on physician choice or even socioeconomic reasons. The panel clearly recognizes this problem; however, because the multigene assays are incorporated into national guidelines, it seems appropriate to recognize their undisputed value. The expert panel anticipates that biomarker utilization will continue to increase and believes that this initial effort in incorporating biology into staging was critical in maintaining the clinical relevance of the staging system. It is anticipated that future modifications based on biology will undoubtedly be needed with the reporting of additional outcome studies with different panels and longer follow-up, particularly as prospectively designed studies mature.

## Conclusion

The eighth edition of the AJCC staging system for breast cancer is based on the anatomy-based and histology-based original TNM staging system and uses the addition of various biomarkers to refine the prognostic information for better selection of therapy with improved outcome. It is now possible to identify a group of patients who have invasive breast cancer with a prognosis so favorable that they may forgo systemic chemotherapy. The ability to predict benefit from or resistance to specific treatments is of major clinical relevance. The eighth edition expert panel formulated their recommendations before the publication of an additional prospective randomized study using a 70-gene signature (MammaPrint) to evaluate the impact of chemotherapy on women deemed to be at high risk of metastases because of clinical factors but found to be at low genomic risk based on their 70-gene assay (24). This MINDACT study showed that women at low genomic risk who, despite their high clinical risk, did not receive adjuvant systemic chemotherapy had a high 5-year survival similar to that of patients who received chemotherapy. Although these data were not available for inclusion in the eighth edition of the AJCC staging manual, they are consistent with the recommendation of the expert panel for downstaging selected tumors with low-risk genomic profiling to stage I and will be incorporated in the future.

To preserve the relevance of anatomic staging for the entire world where such markers may not be available, the panel elected to integrate biomarkers as a second tier of prognostic modifiers similar to the use by expert panels evaluating other disease sites within the AJCC manual. The purely anatomic staging system provides clinicians throughout the world the ability to determine an anatomic stage and confers historical relevance to the current staging system. Most cancer deaths are not in developed countries, and ignoring anatomic staging would be detrimental to the well being of patients in developing countries. The rapid expansion of knowledge of the biology of breast cancer is likely to lead to frequent online modifications of the eighth edition staging system as peer-reviewed, validated information becomes available. The eighth edition of the AJCC staging manual is intended to be relevant for the present and adaptable for the future but will remain firmly anchored to the past.

### 3. TNM 8 (UICC)

#### Breast Tumours

(ICD O 3 C50)

#### Introductory Notes

The site is described under the following headings:

- Rules for classification with the procedures for assessing T, N, and M categories; additional methods may be used when they enhance the accuracy of appraisal before treatment



- Anatomical subsites
- Definition of the regional lymph nodes
- TNM clinical classification
- pTNM pathological classification
- G histopathological grading
- Stage
- Prognostic grid

### Rules for Classification

The classification applies only to carcinomas and concerns the male as well as the female breast. There should be histological confirmation of the disease. The anatomical subsite of origin should be recorded but is not considered in classification.

In the case of multiple simultaneous primary tumours in one breast, the tumour with the highest T category should be used for classification. Simultaneous bilateral breast cancers should be classified independently to permit division of cases by histological type.

The following are the procedures for assessing T, N, and M categories:

- T categories Physical examination and imaging, e.g., mammography
- N categories Physical examination and imaging
- M categories Physical examination and imaging

### Anatomical Subsites

1. Nipple (C50.0)
2. Central portion (C50.1)
3. Upper inner quadrant (C50.2)
4. Lower inner quadrant (C50.3)
5. Upper outer quadrant (C50.4)
6. Lower outer quadrant (C50.5)
7. Axillary tail (C50.6)

### Regional Lymph Nodes

The regional lymph nodes are:

1. Axillary (ipsilateral): interpectoral (Rotter) nodes and lymph nodes along the axillary vein and its tributaries, which may be divided into the following levels:
  - ◆ Level I (low axilla): lymph nodes lateral to the lateral border of pectoralis minor muscle
  - ◆ Level II (mid axilla): lymph nodes between the medial and lateral borders of the pectoralis minor muscle and the interpectoral (Rotter) lymph nodes
  - ◆ Level III (apical axilla): apical lymph nodes and those medial to the medial margin of the pectoralis minor muscle, excluding those designated as subclavicular or infraclavicular
2. Infraclavicular (subclavicular) (ipsilateral)
3. Internal mammary (ipsilateral): lymph nodes in the intercostal spaces along the edge of the sternum in the endothoracic fascia
4. Supraclavicular (ipsilateral)

#### Note

Intramammary lymph nodes are coded as axillary lymph nodes level I. Any other lymph node metastasis is coded as a distant metastasis (M1), including cervical or contralateral internal mammary lymph nodes.

### TNM Clinical Classification

#### T – Primary Tumour

TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
Tis	Carcinoma in situ
Tis (DCIS)	Ductal carcinoma in situ
	Lobular carcinoma in situ <sup>a</sup>

Tis (LCIS)	Paget disease of the nipple not associated with invasive carcinoma and/or carcinoma in situ (DCIS and/or LCIS) in the underlying breast parenchyma. Carcinomas in the breast parenchyma associated with Paget disease are categorized based on the size and characteristics of the parenchymal disease, although the presence of Paget disease should still be noted.
Tis (Paget)	
T1	Tumour 2 cm or less in greatest dimension
T1mi	Microinvasion 0.1 cm or less in greatest dimension <sup>b</sup>
T1a	More than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension
T1b	More than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension
T1c	More than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension
T2	Tumour more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension
T3	Tumour more than 5 cm in greatest dimension
T4	Tumour of any size with direct extension to chest wall and/or to skin (ulceration or skin nodules) <sup>c</sup>
T4a	Extension to chest wall (does not include pectoralis muscle invasion only)
T4b	Ulceration, ipsilateral satellite skin nodules, or skin oedema (including peau d'orange)
T4c	Both 4a and 4b
T4d	Inflammatory carcinoma <sup>d</sup>

**Note**

a The AJCC exclude Tis (LCIS).

Microinvasion is the extension of cancer cells beyond the basement membrane into the adjacent tissues with no focus more than 0.1 cm in greatest dimension. When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion. (Do not use the sum of all individual foci.) The presence of multiple foci of microinvasion should be noted, as it is with multiple larger invasive carcinomas.

<sup>c</sup> Invasion of the dermis alone does not qualify as T4. Chest wall includes ribs, intercostal muscles, and serratus anterior muscle but not pectoral muscle.

Inflammatory carcinoma of the breast is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. If the skin biopsy is negative and there is no localized measurable primary cancer, the T category is pTX when pathologically staging a clinical inflammatory carcinoma (T4d). Dimpling of the skin, nipple retraction, or other skin changes, except those in T4b and T4d, may occur in T1, T2, or T3 without affecting the classification.

**N – Regional Lymph Nodes**

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed)
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in movable ipsilateral level I, II axillary lymph node(s)
N2	Metastasis in ipsilateral level I, II axillary lymph node(s) that are clinically fixed or matted; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastasis
N2a	Metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another (matted) or to other structures
N2b	Metastasis only in clinically detected* internal mammary lymph node(s) and in the absence of clinically detected axillary lymph node metastasis
N3	Metastasis in ipsilateral infraclavicular (level III axillary) lymph node(s) with or without level I, II axillary lymph node involvement; or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) with clinically evident level I, II axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement
N3a	Metastasis in infraclavicular lymph node(s)
N3b	Metastasis in internal mammary and axillary lymph nodes
N3c	Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

**Note**

\* Clinically detected is defined as detected by clinical examination or by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytological examination. Confirmation of clinically detected metastatic disease by fine needle aspiration without excision biopsy is designated with a (f) suffix, e.g. cN3a(f).

Excisional biopsy of a lymph node or biopsy of a sentinel node, in the absence of assignment of a pT, is classified as a clinical N, e.g., cN1. Pathological classification (pN) is used for excision or sentinel lymph node biopsy only in conjunction with a pathological T assignment.

**M – Distant Metastasis**

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

**pTNM Pathological Classification****pT – Primary Tumour**

The pathological classification requires the examination of the primary carcinoma with no gross tumour at the margins of resection. A case can be classified pT if there is only microscopic tumour in a margin.

The pT categories correspond to the T categories.

**Note**

When classifying pT the tumour size is a measurement of the invasive component. If there is a large in situ component (e.g., 4 cm) and a small invasive component (e.g., 0.5 cm), the tumour is coded pT1a.

**pN – Regional Lymph Nodes**

The pathological classification requires the resection and examination of at least the low axillary lymph nodes (level I) (see page 152). Such a resection will ordinarily include 6 or more lymph nodes. If the lymph nodes are negative, but the number ordinarily examined is not met, classify as pN0.

pNX Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g., previously removed, or not removed for pathological study)

pN0 No regional lymph node metastasis\*

**Note**

\* Isolated tumour cell clusters (ITC) are single tumour cells or small clusters of cells not more than 0.2 mm in greatest extent that can be detected by routine H and E stains or immunohistochemistry. An additional criterion has been proposed to include a cluster of fewer than 200 cells in a single histological cross section. Nodes containing only ITCs are excluded from the total positive node count for purposes of N classification and should be included in the total number of nodes evaluated.

pN1	Micrometastases; or metastases in 1 to 3 axillary ipsilateral lymph nodes; and/or in internal mammary nodes with metastases detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected*
pN1mi	Micrometastases (larger than 0.2 mm and/or more than 200 cells, but none larger than 2.0 mm)
pN1a	Metastasis in 1–3 axillary lymph node(s), including at least one larger than 2 mm in greatest dimension
pN1b	Internal mammary lymph nodes
pN1c	Metastasis in 1–3 axillary lymph nodes and internal mammary lymph nodes
pN2	Metastasis in 4–9 ipsilateral axillary lymph nodes, or in clinically detected* ipsilateral internal mammary lymph node(s) in the absence of axillary lymph node metastasis
pN2a	Metastasis in 4–9 axillary lymph nodes, including at least one that is larger than 2 mm
pN2b	Metastasis in clinically detected internal mammary lymph node(s), in the absence of axillary lymph node metastasis

**pN3**

- pN3a** Metastasis in 10 or more ipsilateral axillary lymph nodes (at least one larger than 2 mm) or metastasis in infraclavicular lymph nodes
- pN3b** Metastasis in clinically detected\* internal ipsilateral mammary lymph node(s) in the presence of positive axillary lymph node(s); or metastasis in more than 3 axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic or macroscopic metastasis detected by sentinel lymph node biopsy but not clinically detected
- pN3c** Metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s)

**Post treatment ypN:**

- Post treatment yp 'N' should be evaluated as for clinical (pretreatment) 'N' methods (see Section N – Regional Lymph Nodes). The modifier 'sn' is used only if a sentinel node evaluation was performed after treatment. If no subscript is attached, it is assumed the axillary nodal evaluation was by axillary node dissection.
- The X classification will be used (ypNX) if no yp post treatment SN or axillary dissection was performed
- N categories are the same as those used for pN.

**Notes**

\* Clinically detected is defined as detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or by clinical examination and having characteristics highly suspicious for malignancy or a presumed pathological macrometastasis based on fine needle aspiration biopsy with cytological examination.

Not clinically detected is defined as not detected by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or not detected by clinical examination.

**pM – Distant Metastasis**

pM0 Not a valid category

pM1 Distant metastasis microscopically confirmed

**G Histopathological Grading**

For histopathological grading of invasive carcinoma the Nottingham Histological Score is recommended.

**Stage<sup>a</sup>**

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1 <sup>b</sup>	N0	M0
Stage IB	T0-1	N1mi	M0
Stage IIA	T0-1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
Stage IIIB	T4	N0-2	M0
Stage IIIC	Any T	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

**Notes**

a The AJCC also publish a prognostic group for breast tumours.

b T1 includes T1mi.

## Notities

### Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
B	gerandomiseerde, klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

### Voor artikelen betreffende diagnostiek

A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde, goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd
C	niet-vergelijkend onderzoek
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

### Niveau van bewijs van de conclusies

1	tenminste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2
2	tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	tenminste één onderzoek van niveau A2, B of C
4	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen uit, ook voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben. Het IKNL staat wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. U kunt daarvoor contact opnemen met IKNL door een e-mail te sturen naar: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Links naar externe partijen

De inhoud van de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) bevatten links naar externe websites met informatie, producten of diensten die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden inhoud.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens voor de e-mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.