



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Borstkanker

Inhoudsopgave

Borstkanker	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Borstkanker	8
Borstkanker - Screening	10
Borstkanker - Screeningsmiddelen	11
Borstkanker - Periodiek borstzelfonderzoek	12
Borstkanker - Klinisch borstonderzoek	15
Borstkanker - Mammografie	17
Borstkanker - Echografie	21
Borstkanker - MRI	23
Borstkanker - Siliconenprothesen	29
Borstkanker - Screening binnen het landelijk bevolkingsonderzoek	32
Borstkanker - Screeningsleeftijd	33
Borstkanker - Bevolkingsonderzoek borstkanker (BVO)	35
Borstkanker - Routing BI-RADS 0 uitslag	40
Borstkanker - Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek	42
Borstkanker - Risicofactoren	43
Borstkanker - Spoed DNA-diagnostiek	48
Borstkanker - Beleid bij kans op ovarium/tubacarcinoom	52
Borstkanker - Screening buiten het BVO	54
Screening buiten BVO tijdens zwangerschap en borstvoeding	63
Borstkanker - Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica	69
Borstkanker - Primaire diagnostiek	72
Borstkanker - Klinische aspecten	73
Borstkanker - Mammografie, echografie en tomosynthese	76
Borstkanker - BI-RADS	79
Borstkanker - MRI	89
Borstkanker - Indicaties	92

Borstkanker - Verslaglegging	102
Borstkanker - Andere technieken	104
Ductoscopie	107
Benigne en borderline maligne tumoren	108
Borstkanker - Fibroadenoom	109
Borstkanker - Siliconenprothesen	112
Borstkanker - Pathologie	113
Borstkanker - Preoperatieve cytologische diagnostiek	114
Borstkanker - Preoperatieve histologische diagnostiek	116
Borstkanker - Beleid bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?	121
Borstkanker - Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat borst en oksel	126
Borstkanker - Bepalen van de pT en de tumorgraad	128
Borstkanker - Snijvlakonderzoek bij borstsparende therapie	131
Borstkanker - Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2	133
Borstkanker - Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD	136
Borstkanker - Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd. invasief carcinoom	139
Borstkanker - Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie	141
Borstkanker - Behandeling DCIS	143
Borstkanker - Chirurgie	146
Borstkanker - SWK-biopsie	149
Borstkanker - Radiotherapie	150
Borstkanker - Endocriene therapie	154
Borstkanker - Behandeling invasief carcinoom	155
Borstkanker - Risicoprofilering	156
Borstkanker - Prognostische factoren	157
Borstkanker - Classificatiesystemen	159
Genexpressie profielen	161
Borstkanker - Primair chirurgische behandeling	162
Borstkanker - Disseminatie onderzoek	163

Borstkanker - Borstsparende therapie (MST)	164
Borstkanker - Mastectomie	170
Regionaal: SWK/OKD	173
Borstkanker - Regionaal: beleid bij positieve SWK	178
Borstkanker - Seroompunctie	187
Borstkanker - Radiotherapie	189
Directe reconstructie en radiotherapie	191
Uitgestelde reconstructie en radiotherapie	200
Borstkanker - Adjuvante systemische behandeling	209
Borstkanker - Systemische therapie	210
Borstkanker - Hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker	211
HER2-positieve borstkanker - Chemotherapie	212
HER2-positieve borstkanker - Anti-HER2 therapie	218
Borstkanker - Triple negatieve borstkanker - Chemotherapie	232
Borstkanker - Endocriene therapie	233
Borstkanker - Uitschakeling van de ovariële functie	238
Borstkanker - Tamoxifen	241
Borstkanker - Aromataseremmers	242
Borstkanker - Bijwerkingen	245
Borstkanker - Duur bij premenopauzale patienten	246
Borstkanker - Duur bij postmenopauzale patienten	250
Borstkanker - Dosisintensiteit	254
Borstkanker - Bisfosfonaten	255
Borstkanker - Toxiciteit	259
Borstkanker - De oudere patient	260
Borstkanker - Neoadjuvante behandeling	261
Borstkanker - Initiële stadiëring	263
Borstkanker - Systemische therapie	269
Borstkanker - HR-positieve HER2-negatieve borstkanker	272

Borstkanker - HER2-positieve borstkanker	275
Borstkanker - Triple negatieve borstkanker - Chemotherapie	278
Triple negatieve borstkanker - Immunotherapie	279
Borstkanker - Responseevaluatie en herstadiëring	289
Borstkanker - Locoregionale behandeling na neoadjuvante therapie	296
Borstkanker - Chirurgie	299
Borstkanker - Radiotherapie	302
Borstkanker - Systemische therapie na neoadjuvante therapie	305
Borstkanker - Inflammatoire borstkanker	306
Phyllodestumoren	309
Phyllodes - Diagnostiek	310
Phyllodestumoren - Beeldvorming en pathologie	311
Phyllodes - Behandeling	315
Phyllodestumoren - Radiotherapie	316
Phyllodestumoren - Resectiemarges	325
Phyllodestumoren - Systemische therapie	335
Phyllodes - Nacontrole	340
Phyllodestumoren - Nacontrole	341
Borstkanker - Lokaal recidief	347
Borstkanker - Diagnostiek en stadiëring	349
Borstkanker - Behandeling	350
Borstkanker - Lokale behandeling na mastectomie	352
Borstkanker - Lokale behandeling na borstsparende operatie	353
Borstkanker - Lokale behandeling van regionale recidieven	354
Borstkanker - Systemische behandeling locoregionaal recidief	356
Borstkanker - Gemetastaseerde borstkanker	359
Borstkanker - Diagnostiek en stadiëring	360
Borstkanker - Systemische therapie bij metastasen	364
Borstkanker - Chemotherapie	365

Borstkanker - Endocriene therapie	370
Borstkanker - Anti-HER2 therapie	375
HER2 gerichte therapie gemetaseerde setting	382
Immuuntherapie gemetastaseerde setting	391
Borstkanker - Bisfosfonaten	401
Borstkanker - Hereditaire borstkanker	403
Borstkanker - Evaluatie therapierespons	404
Borstkanker - Chirurgie en radiotherapie	407
Borstkanker - Palliatieve zorg	412
Borstkanker - Palliatie	415
Borstkanker - Zwangerschap en fertiliteit	417
Borstkanker - Diagnostiek	418
Borstkanker - Behandeling	423
Borstkanker - Borstkanker tijdens borstvoeding	430
Borstkanker - Fertiliteit, anticonceptie en overgangsklachten	431
Borstkanker - Anticonceptie als risicofactor	432
Borstkanker - Borstkanker bij mannen	433
Borstkanker - Follow-up	434
Detectie nieuwe carcinoommanifestaties	435
Borstkanker - Locoregionaal recidief	438
Borstkanker - Tweede primaire tumor	440
Borstkanker - Metastasen op afstand	443
Borstkanker - Nazorg	445
Borstkanker - Signalering en behandeling van gevolgen	447
Borstkanker - Signalering	448
Borstkanker - Locoregionale gevolgen	449
Borstkanker - Gevolgen vervroegde menopauze	453
Borstkanker - Psychosociale klachten en vermoeidheid	459
Borstkanker - Evaluatie van medisch handelen	469

Borstkanker - TNM 8 (AJCC)	470
Borstkanker - TNM 8 (UICC)	477
Informatieparagraaf	484

Startpagina - Borstkanker

Inleiding

In Nederland wordt jaarlijks bij ca. 15.000 vrouwen (en 120 mannen) de diagnose invasieve borstkanker gesteld en bij ongeveer 2.300 een in situ carcinoom ([NKR cijfers](#)). De kans op het krijgen van borstkanker is gedurende het leven van een vrouw is één op zeven. 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 (mannen en) vrouwen met borstkanker verbeterd.

Belangrijkste wijzigingen 2023

In onderstaande tabel staan de belangrijkste wijzigingen ten opzichte van de vorige versie:

Onderwerp	Wijzigingen meest recente versie
Screening	Nieuwe module 'Screening buiten het bevolkingsonderzoek tijdens zwangerschap en borstvoeding'
Radiotherapie en borstreconstructie	Nieuwe modules 'Directe borstreconstructie en radiotherapie' en 'Uitgestelde borstreconstructie en radiotherapie' (voorheen in richtlijn Borstreconstructie)
HER2-gerichte therapie	Nieuwe module 'HER2-positieve borstkanker - Anti-HER2 therapie' en 'HER2-gerichte therapie gemetastaseerde setting'
Immuuntherapie	Nieuwe module 'Triple negatieve borstkanker - Immuuntherapie' en 'Immuuntherapie gemetastaseerde setting'
Phyllodestumoren	Nieuwe modules 'Diagnostiek', 'Radiotherapie', 'Resectiemarges', 'Systemische therapie' en 'Nacontrole'
Informatieparagraaf	Informatieparagraaf opgesteld door de NABON-commissie standaardisering verslaglegging

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners in de tweede (en derde) lijn die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met borstkanker.

Voor patiënten

- Meer informatie over borstkanker is te vinden op Thuisarts: <https://www.thuisarts.nl/borstkanker-0>
- Meer informatie over borstkanker is ook te vinden op de website van de Borstkanker Vereniging Nederland (BVN): <https://www.borstkanker.nl/>

Actualisering richtlijn

De richtlijn borstkanker is al meermaals gereviseerd. Oudere versies van de richtlijn zijn (bijvoorbeeld voor onderzoeksdoeleinden) beschikbaar als download op de [website van het NABON](#).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Screening

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Screeningsmiddelen

Deze module is verdeeld in submodules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Periodiek borstzelfonderzoek

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

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]
-------------	--

Niveau 1	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]

Samenvatting literatuur

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 borstonderzoek en het mammogram [Orel, 1992; Elkhuizen, 1998].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Klinisch borstonderzoek

Aanbeveling

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 BVO heeft een beperkte meerwaarde.

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 screeningsmethode in het kader van onze gezondheidszorg niet kosteneffectief is.

Onderbouwing

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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%).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Mammografie

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>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.</p> <p>Eenderde deel van de vastgestelde mortaliteitsreductie zou kunnen worden toegeschreven aan adjuvante systemische therapie.</p> <p>A1 [Schopper, 2009; Paap, 2010]</p>
Niveau 1	<p>Het lifetime risico om een lethaal stralingsgeïnduceerd mammacarcinoom te krijgen wordt voor een vrouw tussen de 50 en 75 jaar, die deelneemt aan het BVO 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.</p> <p>A1 [NHSBSP, 2003; de Gelder, 2010]</p>

Niveau 3	<p>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.</p> <p>B [Jansen-van der Weide, 2010]</p>
-------------	---

Samenvatting literatuur

Screening met behulp van mammografie is de enige screeningsmethode 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 (BVO) 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 BVO 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Echografie

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	De additionele opbrengst van screening met behulp van echografie naast screening met mammografie bedraagt gemiddeld 4,2 carcinenomen 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]

Samenvatting literatuur

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 studiep populatie 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 1,1-7,2). De gemiddelde grootte van de echografisch gedetecteerde carcinenomen 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - MRI

Aanbeveling

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

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^{ste} 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 mammaweefsel, 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Het toevoegen van MRI aan mammografie voor de screening van hoogrisico vrouwen leidt tot een hogere sensitiviteit voor mammacarcinoom.</p> <p>A2 [Lord, 2007; Bigenwald, 2008; Kuhl, 2010; Hoogerbrugge, 2008; Weinstein, 2009]</p>
Niveau 1	<p>De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel varieert volgens de gehanteerde afkapwaarde.</p> <p>A2 [Warner, 2008; Bigenwald, 2008]</p>

Niveau 3	De diagnostische accuratesse van MRI als screeningsmiddel toont een dalende tendens bij toenemende densiteit van het mamma-weefsel. 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 ronden. 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]
-------------	--

Samenvatting literatuur

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 ≤ 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).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Siliconenprothesen

Aanbeveling

Screening

Vrouwen tussen de 50-75 jaar met siliconenprothesen hebben recht op deelname aan het bevolkingsonderzoek.

Alleen als mammografie niet lukt of te weinig borstklierweefsel afgebeeld wordt, worden zij verwezen naar de afdeling radiologie van het ziekenhuis. Dit gebeurt hoofdzakelijk bij siliconenprothesen die t.o.v. de hoeveelheid klierweefsel een groot volume hebben.

Wanneer de ratio tussen de diameter van de prothese en de diameter van de borst gemeten op de CC opname groter is dan 0,8 worden vrouwen in de screening geweerd.

Naast de standaard mammografische opnames (CC en oblique opnames) wordt geadviseerd een zuiver laterale opname en de zogenaamde Eklund opnames te maken.

Diagnostiek

In de praktijk blijkt mammografie eerste onderzoek van keuze te zijn, tenzij er sprake is van contra-indicaties (bijvoorbeeld onverdraagbare pijn, negatief advies van aanvrager/ plastisch chirurg).

Zowel bij retro- als prepectoraal geplaatste prothesen is het zinvol om bij een mammografie zogenaamde aanvullende Eklund opnames te vervaardigen. Aanwijzingen voor kapselvorming is een contra-indicatie.

Aanvullende echografie is alleen geïndiceerd bij palpabele afwijkingen of op indicatie van de radioloog.

Overwegingen

De ruptuurkans van de oude generaties siliconenprothesen (die een bijna vloeibare kern bevatten) is veel groter dan die van de huidige 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].

De chirurg informeert patiënte over de mogelijke problemen bij de beoordeelbaarheid van het mammogram in toekomst vanwege de aanwezigheid van prothesen. Periodiek borstzelfonderzoek wordt niet aanbevolen in de algemene populatie. Echter, omdat bij vrouwen met prothesen de meeste carcinomen worden ontdekt door palpatie kan deze methode hier wel zinvol zijn.

Onderbouwing

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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 borstkanker in aanwezigheid van prothesen niet hoger en de overleving 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 borstkanker tegen 33,7 verwacht (SIR 0,9; 95%CI 0,6-1,3). In een Deense studie, waarin 2.763 vrouwen met siliconenprothesen werden vergeleken met een controlegroep werd ook minder borstkanker gevonden dan verwacht (SIR 0,7; 95%CI 0,5-1,0). In deze 2 studies waren stadium 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 de meest betrouwbare beeldvormende techniek, gevolgd door echografie.

Screening

Vrouwen met siliconenprothesen tussen 50-75 jaar hebben recht op deelname aan het bevolkingsonderzoek. Alleen als mammografie niet lukt of te weinig borstklierweefsel afbeeldt worden zij verwezen naar de afdeling radiologie van het ziekenhuis. Dit gebeurt hoofdzakelijk bij grote siliconenprothesen ten opzichte van de hoeveelheid klierweefsel. Wanneer de ratio tussen de diameter van de prothese en de diameter van de borst gemeten op de CC opname groter is dan 0,8 worden vrouwen in de screening verwezen naar het ziekenhuis. In de praktijk blijkt mammografie eerste onderzoek van keuze tenzij er contra-indicaties zijn (bijvoorbeeld onverdraagbare pijn, negatief advies van aanvrager/ plastische chirurg). Het is zinvol om bij een mammografie aanvullende Eklund opnames te vervaardigen (zowel bij retro- als prepectoraal geplaatste prothesen). Dit is een methode om opnamen te maken waarbij de prothese met de hand weggeduwd wordt naar de thoraxwand, voordat er compressie plaatsvindt. Op deze wijze wordt alleen het borstweefsel

gecomprimeerd en afgebeeld. De Eklund methode is uitsluitend mogelijk indien er geen kapselcontractuur aanwezig is [LRCB 2017]. Aanvullende echografie wordt alleen aanbevolen bij palpabele afwijkingen of op indicatie van de radioloog.

Beeldvormende diagnostiek

Patiënten met siliconenprothesen vormen een heterogene groep. De mate waarin de prothese het fibroglandulaire weefsel maskeert wisselt sterk, in het algemeen neemt bij toenemende leeftijd de overprojectie af, door toename van vetweefsel in de borsten. 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 lokalisatie zijn nadelig, maar bij retropectorale lokalisatie is het uitvoeren en beoordelen doorgaans geen probleem. Ook hier heeft de digitalisering van de mammografie een positieve invloed.

- Mammografie wordt algemeen beschouwd als standaardmethode. Bij het bevolkingsonderzoek wordt slechts een minderheid onbeoordeelbaar geacht.
- 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.
- In de Verenigde Staten wordt MRI toegestaan door de FDA als methode om bij asymptomatische vrouwen lekkage of ruptuur vast te stellen, maar de evidence hiervoor wordt mede door de kwaliteit van de huidige 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 borstkanker hun prognose slechter is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Screening binnen het landelijk bevolkingsonderzoek

De landelijke screening met behulp van mammografie (Bevolkingsonderzoek op Borstkanker, BVO) 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 verwijspercentages. 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 verwijsadvies 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 verwijzingen 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 BVO [Otten, 2008].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Screeningsleeftijd

Aanbeveling

Er zijn geen aanbevelingen beschreven

Overwegingen

In Nederland vindt thans, in het kader van het BVO, 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. 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, <https://www.nabon.nl/wetenschappelijke-commissie-nbca/>) 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>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.</p> <p>Voor de vrouwen die volledig met het programma meededen, werd een reductie van 24% berekend.</p> <p>A2 [Moss, 2006]</p>
----------	---

Samenvatting literatuur

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Bevolkingsonderzoek borstkanker (BVO)

Aanbeveling

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 BVO;
- de screeningsorganisatie tijdig de omgevende ziekenhuizen van de regionale planning op de hoogte stelt, opdat de ziekenhuizen de capaciteit van de mammapoli 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 mammapoli 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 BVO dient te worden terugverwezen.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

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>
----------	--

Samenvatting literatuur

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 BVO 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 beeldbewerkingsystemen bemoeilijken de interpretatie en de bewerking.
2. Het herhalen van het onderzoek is van praktische waarde bij aanvullende vergrotingsopnamen of tomosynthese. 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 beeldbewerkingsstelsel 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. 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 BVO 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 screeningsetting. 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 (<https://www.lrcb.nl/borstkanker/onderzoek/>).

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. 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 (lieft 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Routing BI-RADS 0 uitslag

Vanaf 1 juli 2017 wordt de doorverwijzing van een deel van de vrouwen verwezen via de screening gewijzigd. Vrouwen met een BI-RADS 0 (B0) uitslag worden in de nieuwe route voor aanvullend beeldvormend onderzoek rechtstreeks verwezen naar de afdeling Radiologie in een ziekenhuis in plaats van naar de Mammapoli in hetzelfde ziekenhuis.

Achtergrond

Ongeveer 10.000 van de 1 miljoen vrouwen die jaarlijks deelnemen aan het tweejaarlijkse bevolkingsonderzoek borstkanker ontvangen een B0 uitslag. Deze uitslag betekent dat er in de screening onvoldoende informatie is om tot een definitieve BI-RADS classificatie te komen. Er dient additioneel beeldvormend onderzoek in het ziekenhuis plaats te vinden.

- Ongeveer 30-35% van deze vrouwen krijgt na aanvullend beeldvormend onderzoek in het ziekenhuis een BI-RADS 3, 4 of 5 classificatie waarbij verder onderzoek, behandeling en controles binnen een multidisciplinair team in het ziekenhuis nodig is.
- De overige 65-70% van deze vrouwen krijgt na aanvullend beeldvormend onderzoek in het ziekenhuis een BI-RADS 1 of 2 classificatie en kunnen gerustgesteld naar huis zonder dat er verdere controles nodig zijn. Deze vrouwen kunnen worden terugverwezen naar het BVO.

Elke verwijzing uit de screening brengt stress met zich mee. Een fout-positieve uitslag kan gevolgen hebben voor de toekomstige participatie van een vrouw aan het bevolkingsonderzoek. Om de stress en ongerustheid gepaard gaande met een verwijzing voor vrouwen met een B0 uitslag te verminderen is er de wens voor een ander verwijstraject.

Voordelen:

1. Korte wachttijd voor downstaging of upstaging in de BI-RADS classificatie.
2. Kortere wachttijd voor vrouwen met terecht positieve afwijkingen op de multidisciplinaire mammapoli.
3. Snellere diagnose leidt tot minder stress.
4. Doelmatigere zorg.

Gevolgen voor afdeling Radiologie in het ziekenhuis

- De vaststelling van de B0 uitslag in de screening blijft conform de huidige standaard en screeningsrichtlijnen (visitatieprotocol LRCB) op basis van de onafhankelijke beoordeling van 2 screeningradiologen.
- De huisarts blijft verantwoordelijk voor het regelen van de verwijzing, echter nu naar de afdeling Radiologie in een ziekenhuis met een mammapoli in plaats van rechtstreeks naar de mammapoli (zie de NHG-standaard borstkanker 2016). De verwijzing bevat de bij de huisarts bekende relevante klinische gegevens evenals een kopie van de uitslagbrief van de screening.
- De vrouw kiest in samenspraak met de huisarts de zorgaanbieder waar ze het aanvullend onderzoek wil laten verrichten.
- De wachttijd voor een afspraak op de afdeling Radiologie is maximaal 1-2 werkdagen.

Op de afdeling Radiologie wordt de verwijsbrief (als aanvraag) en de uitslagbrief van de screening gescand en worden de mammografiebeelden uit het bevolkingsonderzoek digitaal (via MammoXL) opgevraagd. Vervolgens worden de benodigde aanvullende beeldvormende onderzoeken uitgevoerd (afhankelijk van de lokale situatie eventueel direct inclusief aanvullend benodigd onderzoek zoals histologische bipten, stereotactische bipten, MRI), waardoor er 2 uitkomst scenario's mogelijk zijn:

1. Downstaging naar BI-RADS 1 (geen afwijkingen) of BI-RADS 2 (benigne afwijkingen).
2. Upstaging naar BI-RADS (3), 4 (verdacht voor maligniteit) of 5 (zeer verdacht voor maligniteit).

In geval van **downstaging** communiceert de radioloog de uitslag direct aan de vrouw en stuurt een verslag naar de huisarts en screeningsorganisatie.

In geval van **upstaging** verwijst de radioloog direct naar de Mammapoli voor verder aanvullend onderzoek (indien nog niet uitgevoerd) of voor een uitslaggesprek van de reeds uitgevoerd benodigde aanvullende onderzoeken. Indien aanvullend benodigd onderzoek nog moet plaatsvinden dient dat verricht te worden binnen de termijn geldend voor reguliere Mammapoli-patiënten.

De radioloog stuurt een verslag met de radiologische bevindingen, de definitieve BI-RADS classificatie, de informatie over datgene wat met patiënte is gecommuniceerd naar de Mammapoli, huisarts en screeningsorganisatie. De huisarts stuurt achteraf een verwijsbrief naar de chirurg.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Screening buiten het landelijk bevolkingsonderzoek

Aanbeveling

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

- zij voldoet aan de verwijscriteria (zie flowchart 1 en 2) en
- 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.

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.

Screening buiten het BVO 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Risicofactoren

Aanbeveling

Er zijn geen aanbevelingen beschreven

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) definiëert 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Er zijn verschillende factoren die de kans op borstkanker beïnvloeden. C RIVM 2014
Niveau 2	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
Niveau 3	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

Niveau 2	<p><i>CHEK2</i>-mutatiedraagsters (zonder familiale belasting) hebben een LTR op borstkanker van 20-25%</p> <p><i>CHEK2</i>-mutatiedraagsters met een positieve familieanamnese voor borstkanker hebben een gemiddeld risico op borstkanker van >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>
Niveau 3	<p>Mutaties in het <i>NF1</i>-gen gaan gepaard met een matige risicoverhoging op borstkanker.</p> <p>B Easton 2015</p>
Niveau 3	<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^e jaar.</p> <p>B Antoniou 2014</p>
Niveau 2	<p><i>ATM</i>-mutatiedraagsters hebben een gemiddeld lifetime risico (LTR) op borstkanker van 38%. De c.7271T>G mutatie geeft een sterker verhoogd risico ([~]50%).</p> <p>A2 Van Os 2016</p>

Samenvatting literatuur

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 mutatie draagsters 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 mutatie draagsters 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 eerstegraadsverwanten van CHEK2 mutatie draagsters een LTR op borstkanker op 75 jarige leeftijd van 53% (95% CI; 44-62) gevonden terwijl dit voor eerstegraadsverwanten 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-mutatie draagsters 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 mutatie draagsters 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-mutatie draagster 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-mutatie draagsters 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-mutatie draagsters [Adank 2011]

- **PALB2**

Voor PALB2-mutatie draagsters is het risico op borstkanker tot 70-jarige leeftijd gemiddeld 35%, variërend tussen 33% voor vrouwen zonder eerstegraadsverwanten met borstkanker en 58% in geval van twee eerstegraadsverwanten met borstkanker voor het 50e jaar [Antoniou 2014]. Thompson (2015) beschrijft voor PALB2-mutatie draagsters 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 BVO 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. 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](#)).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Spoed DNA-diagnostiek

Aanbeveling

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

- zij voldoet aan de verwijscriteria (zie flowchart 1 en 2) en
- 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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	<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>
-----------------	---

<p>Niveau 2</p>	<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 tweede primaire borstkanker, meestal contralateraal.</p> <p>B Domchek 2010, Metcalfe 2013, Evans 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015</p>
<p>Niveau 2</p>	<p>De overleving in de eerste paar jaar na diagnose wordt in belangrijke mate bepaald door de prognose van de primaire borstkanker.</p> <p>Er zijn aanwijzingen dat een risicoreducerende contralaterale mastectomie bij stadium I-II borstkankerpatiënten met aangetoonde <i>BRCA1/2</i> mutatie leidt tot overlevingswinst.</p> <p>B Metcalfe 2013, Evans 2014, Heemskerk-Gerritsen 2015</p>

Samenvatting literatuur

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 patiëntselectie (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 voorsnag 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

Verschillende 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-mutatie draagsters 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-mutatie draagsters, 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 ontwikkelen; 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-mutatie draagsters). 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, Philips 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%, okselkliernegatief 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/analyse methode, 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Beleid bij kans op ovarium/tubacarcinoom

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Screening buiten het BVO

Aanbeveling

Deze module is in revisie.

Screening buiten het BVO 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 (BVO)?

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 BVO	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 BVO	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 altemnerend 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 altemnerend 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 altemnerend 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 BVO	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 BVO	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 BVO	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](http://www.beternahodgkin.nl) (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 BVO	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 (òf matернаal òf paternaal) en zijn familie van de adviesvrager.

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

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 genetika in aanmerking als zij/hij voldoet aan ten

minste één van de kenmerken uit [flowchart 2](#): Criteria voor verwijzing naar de klinische genetika.
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.

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 screeningsschema 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 screeningsschema's.

Het heeft de voorkeur de surveillance van de hoog-risico vrouwen zoals BRCA1/2-mutatiedraagsters, mutatie draagsters van een ander borstkankerpredispositiegeen 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>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).</p> <p>B Obdeijn 2016</p>
Niveau 1	<p>Het percentage borstkankers dat alleen met mammografie wordt ontdekt bij <i>BRCA1</i>-mutatiedraagsters, als ook met MRI wordt gescreend, is zeer laag.</p> <p>A1 Phi 2016 B Obdeijn 2014</p>
Niveau 3	<p>Bij <i>BRCA1/2</i>-mutatiedraagsters van 60 jaar en ouder is jaarlijkse controle (in plaats van eens per twee jaar) geïndiceerd</p> <p>C Saadatmand 2014</p>

Samenvatting literatuur

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, cohort 2005-2009). In Nederland is de ondergrens voor indicatie screening buiten het BVO 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 BVO,
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 (BVO)

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 risicoinschatting geschiedt vervolgens op basis van familieanamnese.

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

Mutatiedraagsterschap

BRCA1/2 mutatiedraagsters

In 2012 adviseerde de richtlijn voor BRCA1/2 mutatiedraagsters 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 mutatiedraagsters 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-mutatiedraagsters, laag. In een retrospectieve multicenter studie bij BRCA1-mutatiedraagsters 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-mutatiedraagsters 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-mutatiedraagsters hoger dan bij BRCA1-mutatiedraagsters: 12,6% van de tumoren werd alleen met mammografie ontdekt.

De richtlijn van 2012 adviseerde om BRCA1/2 mutatiedraagsters ouder dan 60 jaar eens per twee jaar te screenen met behulp van mammografie. Saadatmand (2014) heeft bij BRCA1/2-mutatiedraagsters 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-mutatiedraagsters 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 alternerend 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 polibezoom 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 BVO

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Screening buiten BVO tijdens zwangerschap en borstvoeding

Uitgangsvraag

Hoe kunnen vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker in de periode van actieve kinderwens, tijdens zwangerschap en borstvoeding buiten het bevolkingsonderzoek (BVO) gescreend worden?

Aanbeveling

- Screen vrouwen met actieve kinderwens met MRI en/of mammografie volgens aanbevelingen in module 'Screening buiten het BVO'.
- Screen vrouwen in de periode van zwangerschap en borstvoeding niet door middel van MRI, mammografie, echografie, en ook niet door klinisch borstonderzoek.
- Indien in geval van sterke verdenking op of bewezen maligniteit in de periode van borstvoeding een MRI-onderzoek geïndiceerd is, wordt dit veilig geacht omdat de hoeveelheid gadolinium die door het kind wordt opgenomen verwaarloosbaar klein is. Borstvoeding hoeft niet onderbroken te worden na een MRI-onderzoek met gadolinium
- Continueer het contact van vrouwen met een verhoogd risico in de periode van zwangerschap of borstvoeding met een polibezoek of een telefonisch consult eens in de zes maanden, om laagdrempelig eventuele vragen en klachten aan de orde te laten komen en zo nodig actie te ondernemen.
- Verricht echografie als beeldvorming van eerste keus in geval van een palpabele afwijking tijdens zwangerschap of de periode van borstvoeding om een onderscheid te maken tussen (onverdachte) cysteuze en (mogelijk verdachte) solide laesies.
- In geval van bewezen maligniteit in de periode van zwangerschap (behalve in het eerste trimester) en borstvoeding is optimale beeldvorming door middel van MRI geïndiceerd als voorbereiding op de behandeling.
- Screening met beeldvorming kan circa 2 maanden na het staken van de borstvoeding weer hervat worden

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

MRI

De sterk toegenomen vascularisatie van de borsten in de periode van zwangerschap en borstvoeding zorgt voor sterke contrastopname door het borstklierweefsel op een MRI-onderzoek van de borsten. Een aantal kleine studies laat zien dat bij vrouwen met borstkanker tijdens de periode van borstvoeding de maligniteit zich wel onderscheidt op het MRI-onderzoek (Langer, 2014; Espinosa, 2005; Oh, 2017; Taylor, 2011). Er zijn echter geen studies die de effectiviteit van MRI-screening in de periode van zwangerschap en borstvoeding hebben onderzocht. De sterke achtergrondankleuring benadeelt in hoge mate een betrouwbare beoordeling van het MRI-onderzoek en zal tot gevolg hebben dat kleinere invasieve laesies en DCIS gemist zullen worden, terwijl er ook sprake lijkt van een hogere kans op fout-positieve uitkomsten. Screening met MRI tijdens de periode van zwangerschap en borstvoeding wordt daarom niet geadviseerd.

Voor het MRI-onderzoek van de borsten is gadolinium houdend intraveneus contrast noodzakelijk. Dit gadolinium passeert de placenta. Een oudere grote Canadese studie (Ray, 2016) liet zien dat MRI-onderzoek uitgevoerd met gadolinium (niet per se MRI mammae onderzoeken) ongeacht het moment in de zwangerschap, geassocieerd was met een verhoogd risico op een breed scala aan reumatologische aandoeningen, inflammatoire aandoeningen en huidaandoeningen bij het kind (periode 0-4 jaar), en met een verhoogd risico op prenatale en neonatale sterfte. Echter in deze studie is gebruik gemaakt zogenaamde lineaire gadoliniumverbindingen die nu niet meer gebruikt worden. Tegenwoordig worden de stabielere macrocyclische gadoliniumverbindingen gebruikt waardoor foetale risico's lager worden ingeschat (Symons, 2016)

Volgens het Expert Panel on Breast Imaging van de American College of Radiology (di Florio-Alexander, 2018) kan bij vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker die voor een langere periode borstvoeding willen geven, screening met MRI overwogen worden.

Tijdens lactatie wordt een MRI-onderzoek, bij sterke verdenking op of bewezen maligniteit, veilig geacht omdat slechts 0,04% van een intraveneuze dosis gadolinium in de moedermelk terecht komt. Van deze hoeveelheid zal het kind minder dan 1% absorberen via het maagdarmkanaal. De hoeveelheid gadolinium die door het kind wordt opgenomen is dus verwaarloosbaar klein en borstvoeding hoeft niet onderbroken te worden na een MRI-onderzoek met gadolinium (The American College of Obstetricians and Gynecologists Obstetrics & Gynecology, 2017).

Mammografie

Vanwege de lage sensitiviteit en de stralenbelasting wordt screening met mammografie niet geadviseerd voor vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker jonger dan 40 jaar. Het aspect van stralenbelasting weegt extra bij BRCA1/2 en TP53-genmutatiedraagsters. De toegenomen densiteit van het klierweefsel tijdens zwangerschap en borstvoeding geeft een verdere verslechtering van de toch al lage sensitiviteit van mammografie bij jonge vrouwen, met tevens een verhoogde kans op zowel fout-positieve als fout-negatieve uitkomsten. (Carmichael, 2017). De werkgroep adviseert vrouwen tijdens de zwangerschap en tijdens de periode van borstvoeding niet met mammografie te screenen.

Bij hoge verdenking op of bij vastgestelde maligniteit tijdens zwangerschap of borstvoeding kan een mammogram als onderdeel van de diagnostische work-up wel geïndiceerd zijn. De foetale stralingsdosis van mammografie in de zwangerschap is te verwaarlozen (Robbins, 2011).

Echografie

De lage sensitiviteit en het hoge percentage fout-positieve uitkomsten maken dat echografie bij niet-zwangere vrouwen ongeschikt is als screeningsmodaliteit. Tijdens zwangerschap en tijdens borstvoeding zal de kans op fout-positieve diagnoses en bipten alleen maar toenemen (Carmichael, 2017; di Florio-Alexander, 2018). Een retrospectieve Israëlische studie (Faermann, 2022) beschrijft de resultaten van driemaandelijks klinisch en echografisch onderzoek bij BRCA1/2 genmutatiedraagsters gedurende zwangerschap (n=292) en borstvoeding (n=175). Bij 6 van de 36 gebiopteerde vrouwen wordt hooggradige invasieve maligniteit vastgesteld. Vier van de 6 maligniteiten zijn met screening gevonden als laesies met diameters variërend tussen 9 en 15 mm, allen zonder uitzaaiingen naar de lymfklieren. De waarde van dit intensieve schema zal eerst in een grotere studie bevestigd moeten worden alvorens screening met echografie tijdens zwangerschap en borstvoeding zal worden geadviseerd door de Nederlandse Richtlijn Borstkanker.

Echter, in geval van een palpabele afwijking tijdens zwangerschap of de periode van borstvoeding is echografie de beeldvorming van eerste keus om een onderscheid te maken tussen (onverdachte) cysteuze en (mogelijk verdachte) solide laesies (Robbins AJR 2011). Zo nodig kan echogeleid gepuncteerd of gebiopteerd worden.

Klinisch borstonderzoek

Over het effect van klinisch borstonderzoek tijdens zwangerschap en borstvoeding bij vrouwen met een verhoogd borstkankerrisico is, behalve de bovengenoemde studie van Faernann (2022) geen literatuur beschikbaar. Carmichael (2017) adviseert om bij vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker in de eerste termijn van de zwangerschap klinisch borstonderzoek te verrichten, om zo een uitgangssituatie te hebben en om dit vervolgens ieder half jaar te herhalen in de periode van zwangerschap en borstvoeding. Echter, de sensitiviteit en specificiteit van klinisch borstonderzoek zijn in het algemeen laag, en de kans op fout-positieve bevindingen leidend tot onzekere echografische uitkomsten zal tijdens zwangerschap en borstvoeding nog groter zijn.

Hoewel de meeste palpabele afwijkingen overigens benigne en zwangerschap gerelateerd zullen zijn, is het belangrijk dat de vrouw in geval van twijfel naar het ziekenhuis gaat. Voor diagnostiek van een mogelijk verdachte bevinding is echografische evaluatie geïndiceerd met zo nodig biopt en verdere beeldvorming om maligniteit aan te tonen dan wel uit te sluiten en delay te voorkomen (Vashi AJR 2013).

Klinisch borstonderzoek tijdens zwangerschap en borstvoeding heeft dus mogelijk meer nadelen dan voordelen.

Alhoewel in de periode van zwangerschap en borstvoeding geen screening wordt geadviseerd lijkt in deze periode het continueren van het contact van vrouwen met een verhoogd risico met een polibezoek of een telefonisch consult eens in de 6 maanden waardevol, om laagdrempelig eventuele vragen en klachten aan de orde te laten komen en zo nodig actie te ondernemen.

Duur van de periode van borstvoeding

Uit de grote internationale cohortstudie van Terry (2018) blijkt dat ook bij BRCA1/2 genmutatiedraagsters het geven van vooral langdurige borstvoeding het borstkankerrisico verlaagt. Onderzoek van TNO laat zien dat in Nederland in 2015 80% van de moeders na de geboorte startte met borstvoeding. Na drie maanden was dit afgenomen tot 47% en na zes maanden gaf nog 39% van de moeders borstvoeding (Peeters, 2015).

Indien een vrouw met een sterk verhoogd risico op borstkanker kiest voor drie tot zes maanden borstvoeding, kan twee maanden na beëindiging hiervan de screening met MRI en/of mammografie weer worden hervat, zal er maximaal één screeningsronde zijn overgeslagen.

Een langere periode van borstvoeding betekent dat gedurende een deze periode geen adequate screening mogelijk is.

Echter, het continueren van het contact met vrouwen met een verhoogd risico (LTR > 20%) door een arts of verpleegkundig specialist in deze periode lijkt waardevol. Dit kan door middel van een polibezoek of een telefonisch consult. Er kunnen dan laagdrempelig vragen en klachten aan de orde komen. Zo nodig kan actie ondernomen worden.

Waarden en voorkeuren van vrouwen (en evt. hun verzorgers)

Tijdens de polibezoeken voorafgaand aan de actieve kinderwens moeten de gevolgen van een eventuele zwangerschap en periode van borstvoeding op de screening besproken worden.

Continueren van het contact van vrouwen met een verhoogd risico in de periode van zwangerschap en borstvoeding wordt geadviseerd, om laagdrempelig eventuele vragen en klachten aan de orde te laten komen en zo nodig actie te ondernemen. Dit contact kan door middel van een polibezoek of een telefonisch consult, eens in de 6 maanden.

In geval van borstvoeding over een lange periode (meer dan een jaar) kan het hervatten van screening door middel van beeldvorming worden besproken met de vrouw om te voorkomen dat er een te lang screeningsinterval ontstaat. De voor- en nadelen hiervan kunnen met de vrouw besproken worden in het kader van samen beslissen. De screeningsmodaliteit zal afhangen van de specifieke situatie.

Kosten (middelenbeslag)

De aanbevelingen zullen geen impact hebben op de kosten.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Er worden geen problemen verwacht bij de aanvaardbaarheid en implementatie van deze aanbevelingen.

Aanbevelingen

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samenvattend blijkt er geen goede screening op borstkanker mogelijk tijdens de periode van zwangerschap en borstvoeding. Voor iedere vrouw met een verhoogd risico is het van belang om met de controlerende zorgprofessional de actieve kinderwens te bespreken en of ze borstvoeding wil geven en hoelang. Het voordeel van borstvoeding geven (een reductie van het Life Time Risk voor borstkanker) kan gezamenlijk worden gewogen tegen het nadeel dat een langere duur van borstvoeding de periode zonder adequate borstkankerscreening verlengt.

Voortzetting van het contact met de vrouw zonder de reguliere beeldvorming is van belang voor het laagdrempelig inventariseren van vragen en/of klachten, zodat de vrouw zelf alert blijft en in geval van twijfel naar het ziekenhuis gaat.

In geval van verdenking op maligniteit is echografie het onderzoek van eerste keus, zo nodig gevolgd door biopsie en andere beeldvorming.

In geval van een bewezen maligniteit tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding kan MRI (met gadolinium) wel vervaardigd worden na afweging van voor en nadelen (zie module Zwangerschap en fertiliteit en module Veilig gebruik van contrastmiddelen tijdens de zwangerschap)

Onderbouwing

Achtergrond

Vrouwen met een verhoogd risico op borstkanker starten vaak met borstkankerscreening op jonge leeftijd. Zwangerschap en borstvoeding kunnen dan samenvallen met de periode van intensieve screening. Landelijke screeningsadviezen voor de periode tijdens zwangerschap en lactatie ontbreken en literatuur hierover is beperkt. Deze module geeft screeningsadviezen voor deze subgroep in de periode van actieve kinderwens, tijdens zwangerschap en borstvoeding.

Conclusies

Not applicable.

Samenvatting literatuur

Not applicable.

Zoeken en selecteren

For this clinical question, no systematic search of the literature was performed, because of the nature of the question, which cannot be searched for using PICO. Relevant scientific publications, combined with the expertise of the group members, are summarized and used to answer this question.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Carmichael H, Matsen C, Freer P, Kohlmann W, Stein M, Buys SS, Colonna S. Breast cancer screening of pregnant and breastfeeding women with BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat.* 2017 Apr;162(2):225-230. doi: 10.1007/s10549-017-4122-y. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28138892.
- 2 - Committee Opinion No. 723: Guidelines for Diagnostic Imaging During Pregnancy and Lactation. *Obstet Gynecol.* 2017 Oct;130(4):e210-e216. doi: 10.1097/AOG.0000000000002355. Erratum in: *Obstet Gynecol.* 2018 Sep;132(3):786. PMID: 28937575.
- 3 - Espinosa LA, Daniel BL, Vidarsson L, Zakhour M, Ikeda DM, Herfkens RJ. The lactating breast: contrast-enhanced MR imaging of normal tissue and cancer. *Radiology.* 2005 Nov;237(2):429-36. doi: 10.1148/radiol.2372040837. PMID: 16244250.
- 4 - Expert Panel on Breast Imaging;; diFlorio-Alexander RM, Slanetz PJ, Moy L, Baron P, Didwania AD, Heller SL, Holbrook AI, Lewin AA, Lourenco AP, Mehta TS, Niell BL, Stuckey AR, Tuscano DS, Vincoff NS, Weinstein SP, Newell MS. ACR Appropriateness Criteria® Breast Imaging of Pregnant and Lactating Women. *J Am Coll Radiol.* 2018 Nov;15(11S):S263-S275. doi: 10.1016/j.jacr.2018.09.013. PMID: 30392595.
- 5 - Faermann R, Friedman E, Kaidar-Person O, Brodsky M, Neiman OH, Shalmon A, Gotlieb M, Yagil Y, Samocha D, Feldman DM, Weidenfeld J, Sklair-Levy M. Pregnancy Associated Breast Cancer Among Israeli BRCA1/BRCA2 Carriers in a High-Risk Clinic. *Acad Radiol.* 2023 Feb;30(2):248-254. doi: 10.1016/j.acra.2022.03.030. Epub 2022 May 6. PMID: 35527100.
- 6 - Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, Jenner DJ, Oldenburg HSA, van Engelen K, de Vries J, van Asperen CJ, Devilee P, Blok MJ, Kets CM, Ausems MGEM, Seynaeve C, Rookus MA, Hoening MJ. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Oct;177(3):723-733. doi: 10.1007/s10549-019-05345-2. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31302855; PMCID: PMC6745043.
- 7 - Langer A, Mohallem M, Stevens D, Rouzier R, Lerebours F, Chérel P. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): Presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging.* 2014 Apr;95(4):435-41. doi: 10.1016/j.diii.2013.12.021. Epub 2014 Jan 31. PMID: 24485752.
- 8 - Oh SW, Lim HS, Moon SM, Kim JW, Shin SS, Heo SH, Lee JS, Park MH. MR imaging characteristics of breast cancer diagnosed during lactation. *Br J Radiol.* 2017 Oct;90(1078):20170203. doi: 10.1259/bjr.20170203. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28830193; PMCID: PMC5853355.
- 9 - Peeters D, Lanting CI, van Wouwe JP. Peiling melkvoeding van zuigelingen 2015. Leiden: TNO; 2015
- 10 - Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA.* 2016 Sep 6;316(9):952-61. doi: 10.1001/jama.2016.12126. PMID: 27599330.
- 11 - Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. Accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during

pregnancy and lactation. AJR Am J Roentgenol. 2011 Mar;196(3):716-22. doi: 10.2214/AJR.09.3662. Erratum in: AJR Am J Roentgenol. 2011 May;196(5):1237. PMID: 21343518.

12 - Symons SP, Heyn C, Maralani PJ. Magnetic Resonance Imaging Exposure During Pregnancy. JAMA. 2016 Dec 6;316(21):2275. doi: 10.1001/jama.2016.17296. PMID: 27923085.

13 - Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. J Med Imaging Radiat Oncol. 2011 Feb;55(1):33-42. doi: 10.1111/j.1754-9485.2010.02227.x. PMID: 21382187.

14 - Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. AJR Am J Roentgenol. 2013 Feb;200(2):321-8. doi: 10.2214/ajr.12.9814. PMID: 23345353.

Borstkanker - Criteria voor verwijzing naar de klinische genetica

Aanbeveling

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 (òf matернаal òf paternaal) en zijn familie van de adviesvrager.

Een **vrouw** zonder borstkanker in de voorgeschiedenis, komt voor screening buiten het BVO 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 BVO.

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 prostaatcarcinoom** 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.

Overwegingen

Bij indicatie voor verwijzing bij TNBK <60 jaar neemt het aantal verwijzingen naar klinische genetika 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, 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).

Onderbouwing

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Primaire diagnostiek

Deze module is verdeeld in submodules.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Klinische aspecten

Aanbeveling

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.

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, adenosis, scleroserende adenosis 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.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Samenvatting literatuur

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 lymfklierzwellen, 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 (BVO 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 borstonderzoek gevonden afwijkingen, en gegevens van belang uit de anamnese (familiaire belasting, doorgemaakte mastitis, eerdere mammachirurgie, etc.).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Mammografie, echografie en tomosynthese

Aanbeveling

Indicaties mammografie:

- Screening binnen het kader van het BVO
- Screening in verband met verhoogd risico (zie [screening buiten BVO](#))
- In het kader van symptomatologie (bij vrouwen >30 jaar en mannen ongeacht de leeftijd)
- Na een echografie bij jonge vrouwen, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven, kan een mammografie geïndiceerd zijn.
- Bij metastasen van een onbekende primaire maligniteit (om te beoordelen of er sprake is van (primaire) borstkanker).

Indicaties echografie:

- Onderzoek van eerste keuze bij jonge (<30 jaar) symptomatische vrouwen
- Onderzoek van eerste keuze bij symptomatische vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een mammografische afwijking (dit geldt ook voor mannen)
- Additioneel onderzoek ter nadere analyse van een palpabele afwijking
- Additioneel onderzoek ter nadere karakterisering van een met MRI gevonden (incidentele) laesie, target echo
- Ten behoeve van echogeleide punctie of biopsie

Uitvoering en verslaglegging mammografie en echografie:

- 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
- Het verslag dient te worden afgesloten met een conclusie en een advies, waarbij de BI-RADS classificatie moet worden toegekend (zie module [BI-RADS](#))

Tomosynthese:

De werkgroep is van mening dat tomosynthese binnen de mammadiagnostiek van meerwaarde is.

Overwegingen

In Nederland krijgt 1 op de 7 vrouwen borstkanker (ongepubliceerde data LRCB 2017). Een toenemende leeftijd is de één van de belangrijkste risicofactoren voor het krijgen van borstkanker. Mammografie is de basis van de beeldvorming. Aanvullende echografie is in ieder geval geïndiceerd bij afwijkingen op het mammogram, bij palpabele afwijkingen en bij bloederige tepeluitvloed. Ondanks de overgang van conventionele mammografie naar digitale mammografie/tomosynthese blijft de sensitiviteit sterk afhankelijk van de dichtheid van het borstklierweefsel. Uit onderzoeken bij screening blijkt dat de overgang naar de digitale mammografie heeft geleid tot een hogere incidentie van borstkanker [Bluekens 2012].

Een beperkt 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 (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 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, zie module MRI.

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.

Echografie na mammografie

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.

Jonge of zwangere vrouwen

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.

Communicatie

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, omdat deze een beter overzicht heeft van alle gegevens.

Tomosynthese

De grote beperking van mammografie is overprojectie. Een manier om hiermee om te gaan is tomosynthese. Tomosynthese geeft een 3D weergave van de borst. Tomosynthese is gebaseerd op de snelle acquisitie van

een aantal lage dosis opnamen onder een hoek. Dit wordt gereconstrueerd tot 1 mm dikke coupes waarmee het hele borstvolume van boven tot onder zeer gedetailleerd wordt weergegeven, vergelijkbaar als CT. Deze weergave van de borst in afzonderlijke coupes, vermindert overprojectie en verbetert daarmee zowel de sensitiviteit als de specificiteit van het mammogram. De Oslo Tomosynthesis Screening Trial is gebaseerd op 12.631 onderzoeken en toont de meerwaarde aan van tomosynthese in combinatie met 2D mammografie [Skaane 2013]. De resultaten van deze studie tonen dat het gebruik van 2D plus 3D mammografie leidt tot een toename van 40% in de detectie van invasieve carcinomen en een afname van 15% in false-positive rates.

In de loop der jaren heeft tomosynthese zich klinisch superieur bewezen aan de standaard 2D mammografie. Aanvankelijk werden tomosynthese en (2D) mammografie beide verricht omdat ze complementair zijn wat tot een dubbele stralingsdosis leidde. Inmiddels is de synthetische 2D opname (synthetisch mammogram) ontwikkeld, een opname gecreëerd uit 3D beelden. Het blijkt dat synthetisch mammogram in combinatie met tomosynthese het 2D-mammogram kan vervangen, waardoor de dosis van een 3D tomosynthese (inclusief synthetisch mammogram) nagenoeg gelijk aan die van een regulier 2D digitaal mammografieonderzoek [Skaane 2014]. Om deze redenen wordt de reguliere mammografie steeds vaker vervangen door tomosynthese. Ook is het mogelijk om onder tomosynthese te biopteren. Deze methode is sneller [Schrading 2015] en gaat gepaard met een lagere dosis in vergelijking met een regulier stereotactisch biopt.

Door diverse aanbieders van borsttomosynthesesystemen wordt de mogelijkheid geboden om uit de data van de tomosynthese en synthetisch, 2-dimensionaal mammogram te vervaardigen om zodoende de stralingsdosis gebruikt bij het onderzoek te beperken. Belangrijk om te realiseren hierbij is dat deze beelden alleen voor diagnostische doeleinden mogen worden gebruikt indien de originele tomosynthesebeelden eveneens beschikbaar zijn. Mede daarom is het van belang dat bij archivering van deze onderzoeken ook de brondata van de tomosynthesebeelden wordt opgeslagen.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - BI-RADS

Aanbeveling

BI-RADS classificatie 3

- Het toekennen van de eindcategorie BI-RADS classificatie 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 classificatie 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 calcificaties wordt een controle over 6 maanden aanbevolen, eventueel gevolgd door controle na 12 maanden en 24 maanden (bijvoorbeeld calcificaties ontstaan na MSO en/of radiotherapie)
- Bij een afwijking in de kliniek beoordeeld als BI-RADS classificatie 3 bij een patiënte, die verwezen is door het BVO dient zoveel mogelijk gekozen te worden voor punctie, zodat de patiënte bij een benigne uitslag direct kan worden terugverwezen naar het BVO
- Aanvullend MRI bij BI-RADS classificatie 3 afwijkingen als alternatief voor controle of biopsie wordt niet geadviseerd

BI-RADS classificatie 4 en 5

- De wijze waarop met een BI-RADS classificatie 4 en 5 afwijking wordt omgegaan is uniform: er dient materiaal voor pathologisch onderzoek te worden verkregen.

BI-RADS 0 in de screening

Overwegingen

Een aparte groep vormen de patiënten die vanuit het BVO 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 de betreffende module. 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 geduid als fibroglandulair weefsel. Dan kan een BI-RADS 1 worden toegekend en kan patiënte onmiddellijk retour BVO. 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 BVO. Omdat het hier asymptomatische vrouwen uit de algemene populatie betreft met lage verdenking op maligniteit, is ook bij deze groep een MRI meestal niet geïndiceerd.

Tussen de uitvoering van het onderzoek en de verslaglegging mogen niet meer dan twee werkdagen liggen. Ook het opvragen 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Voor een goede kwaliteit van borstkankerszorg is een heldere en systematische verslaglegging van de radiologische onderzoeken onontbeerlijk.</p> <p>Het routinematig toekennen van de BI-RADS eindcategorieën doet de interobserver en intraobservervariabiliteit afnemen.</p> <p><i>A1 ACR 2013</i></p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Bij onderstaande tekst werd gebruik gemaakt van de BI-RADS atlas 2013 ontwikkeld door het American College of Radiologists [ACR 2013]. Zie hiervoor ook de bewerkte Nederlandse ACR atlas 2013. 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 daarom als evidence-based worden beschouwd. 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

Het verslag moet beknopt zijn en opgebouwd volgens de hieronder besproken structuur.

Opbouw van het verslag

1. Indicatie en vraagstelling voor het onderzoek
2. Vergelijking met voorgaande onderzoeken, als dat nodig wordt geacht door de radioloog die het verslag maakt
3. Beschrijving van het fibroglandulaire weefsel
4. Beschrijving van iedere belangrijke bevinding
5. Conclusie met BI-RADS classificatie
6. Beleidsadvies

Indicatie en vraagstelling voor het onderzoek

Geef een korte beschrijving van de indicatie voor het onderzoek.

Vergelijking met voorgaande onderzoeken, als dat nodig wordt geacht door de radioloog die het verslag maakt vermeldt welke opnames gemaakt zijn. Als er bij een diagnostisch onderzoek een implantaat wordt afgebeeld met standaardopnamen en met wegdrukken van de prothesen (opnamen volgens Eklund) moet dit in het verslag worden vermeld. Het mammogram dient te worden vergeleken met voorgaande onderzoeken, indien deze beschikbaar zijn. In het verslag moet staan of er vergeleken is met voorgaand onderzoek of voorgaande onderzoeken, de specifieke data moeten worden vermeld.

Densiteit van de borst: beknopte beschrijving van het fibroglandulaire weefsel

Dit is een beoordeling van het volume van stralenabsorberende weefsels in de borst, als hulpmiddel bij het inschatten van de kans dat een afwijking schuil kan gaan achter normaal weefsel en dat de sensitiviteit van het onderzoek daardoor negatief wordt beïnvloed. Men moet zich echter realiseren dat de intra- en interobserver variatie bij het visueel inschatten van de densiteit tussen twee opeenvolgende categorieën aanzienlijk is hetgeen de klinische relevantie van het indelen van de densiteit in categorieën voor de individuele vrouw beperkt.

Er zijn vier categorieën gedefinieerd met oplopende densiteit op basis van de visueel ingeschatte hoeveelheid fibroglandulair weefsel. Let op: ze zijn genummerd met a, b, c en d om verwarring met de BI-RADS classificatie te voorkomen.

1. Vrijwel volledig opgebouwd uit vet
2. Verspreid fibroglandulair weefsel
3. Heterogeen dens fibroglandulair weefsel*
4. Zeer dens fibroglandulair weefsel*

* In de Nederlandse praktijk worden i.t.t. in de VS geen disclaimers gebruikt.

Borstdensiteit type a: Vrijwel volledig opgebouwd uit vet

(Voorheen: "ACR 1")

Mammografie is in deze gevallen zeer sensitief, tenzij een gebied met een carcinoom niet op het mammogram staat afgebeeld.

Borstdensiteit type b: Verspreid fibroglandulair weefsel

(Voorheen: "ACR 2")

Het kan nuttig zijn borsten met slechts enkele verspreide gebieden met fibroglandulair weefsel te onderscheiden van borsten met meerdere verspreide gebieden met fibroglandulair weefsel. Merk op dat er een verandering in de woordkeuze binnen deze categorie heeft plaatsgevonden ("fibroglandulair weefsel" in plaats van "gebieden met fibroglandulaire densiteit") om de tekst aan te passen aan het BI-RADS lexicon, waarbij het woord "densiteit" gebruikt wordt om een mate van verzwakking van de röntgenstralen te beschrijven en niet om mammografische bevindingen te beschrijven.

Borstdensiteit type c: Heterogeen dens fibroglandulair weefsel

(Voorheen: "ACR 3")

Het is niet ongebruikelijk dat relatief dense gebieden worden afgewisseld met primair vette gebieden. Het kan dan nuttig zijn om de locatie van de dense gebieden in een tweede zin toe te voegen, zodat de verwijzer zich bewust is dat er gebieden zijn, waar niet-verkalkte laesies schuil kunnen gaan achter overprojecterend fibroglandulair weefsel.

Borstdensiteit type d: Zeer dens fibroglandulair weefsel

(Voorheen: "ACR 4")

De sensitiviteit van de mammografie is in deze categorie het laagste.

Beschrijving van iedere belangrijke bevinding

Massa	Grootte Morfologie Densiteit Geassocieerde calcificaties Geassocieerde bevindingen
Calcificaties	Morfologie · Beschrijf "typisch benigne" · Zo niet beschrijf dan de vorm van de calcificaties Distributie Geassocieerde bevindingen Locatie
Architectuurverstoring	Geassocieerde calcificaties Geassocieerde bevindingen Locatie
Asymmetrie · Asymmetrie · Globale asymmetrie · Focale asymmetrie · Zich ontwikkelende asymmetrie	Geassocieerde calcificaties Geassocieerde bevindingen Locatie
Intramammaire lymfklier (zelden van belang)	Locatie
Huidafwijking (zelden van belang)	Locatie
Solitaire verwijde ductus (zelden aanwezig)	Locatie

Conclusie met BI-RADS classificatie en beleidsadvies

Screening:

- Er wordt alleen melding gemaakt van de BI-RADS classificatie(s) van de afwijking(en), waarvoor de vrouw wordt verwezen. Er wordt geen gebruik gemaakt van de subcategorieën BI-RADS 4a t/m 4c.

Diagnostiek:

- Bij aanwezigheid van meerdere vermeldenswaardige afwijkingen in de conclusie ook meerdere BI-RADS classificaties afgeven, met per BI-RADS classificatie correcte bewoordingen met betrekking tot deze afwijkingen.
- Het gebruik van de BI-RADS 4 subcategorieën 4a t/m 4c in de conclusie wordt aangemoedigd.
- De afwijking die het eerst genoemd moet worden, is de meest urgente afwijking. Dit is meestal de afwijking met de meest verdachte kenmerken en de grootste kans op maligniteit.
- Geen routinematig BI-RADS classificatie per borst, bij afwezigheid van een vermeldenswaardige afwijking volstaat één BI-RADS classificatie per mammografie.
- Geen BI-RADS classificatie toekennen aan een niet vermeldenswaardige afwijking.

Eindcategoriën 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 dens 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.

Omschrijving	Beleidsadvies	Maligniteitskans
Classificatie 0 In compleet of aanvullende of eerdere beeldvorming noodzakelijk	Nieuwe afspraak of Vergelijking met eerdere onderzoeken	n.v.t.
Classificatie 1 Normaal borstweefsel	Eventueel individueel beleidsadvies	0%
Classificatie 2 Benigne	Eventueel individueel beleidsadvies	0%
Classificatie 3 Waarschijnlijk benigne	Tenminste éénmaal controle na 6 maanden, verdere controles zie Figuur 1.	$> 0 - \leq 2\%$
Classificatie 4 Verdacht 4a: <i>lage verdenking</i> 4b: <i>matige verdenking</i> 4c: <i>hoge verdenking</i>	Biopsie geïndiceerd	$> 2 - < 95\%$ $> 2 - \leq 10\%$ $> 10 - \leq 50\%$ $> 50 - < 95\%$
Classificatie 5 Zeer verdacht	Biopsie geïndiceerd	$\geq 95\%$
Classificatie 6 PA-bewezen maligniteit		n.v.t.

Tabel 4. BI-RADS Classificatie en concordante beleidsadviezen

BI-RADS classificatie 0: Aanvullend onderzoek of vergelijking met eerdere beeldvorming noodzakelijk

Indien geen vergelijkend onderzoek beschikbaar is moet de radioloog beoordelen hoeveel moeite gedaan moet worden om voorgaande onderzoeken ter inzage te verkrijgen, met het oog op de kans van slagen en de waarschijnlijkheid dat deze voorgaande onderzoeken van invloed zullen zijn op de BI-RADS classificatie. Als de voorgaande onderzoeken wel beschikbaar komen dient een addendum aan het oorspronkelijke verslag te worden toegevoegd, inclusief een definitieve BI-RADS classificatie.

BI-RADS classificatie 1: normaal borstweefsel

Er worden geen afwijkingen in het borstweefsel gezien.

BI-RADS classificatie 2: benigne

Er wordt een specifiek benigne bevinding waargenomen. Geïnvolveerde en verkalkte fibroadenomen, huidcalcificaties, metalen corpora aliena (na vacuumbiopsie en chirurgie) en vetbevattende afwijkingen zoals oliecysten, lipomen, galactocèles en hamartomen met een gemengde densiteit hebben alle een karakteristiek benigne aspect en kunnen zonder meer worden beschreven. De radioloog kan er ook voor kiezen om intramammaire lymfklieren te beschrijven, vaatcalcificaties, implantaten, of een architectuurverstoring, die

duidelijk gerelateerd is aan een status na chirurgie, augmentatie, reductie terwijl er gewoon geconcludeerd kan worden dat er mammografisch geen aanwijzingen zijn voor maligniteit. Echografische typische type 2 afwijkingen zijn cysten en solide afwijkingen met benigne kenmerken, stabiel in de tijd.

BI-RADS classificatie 3: waarschijnlijk benigne, (zie Figuur 1)

Een BI-RADS 3 mag alleen worden toegekend na een complete diagnostische evaluatie en niet aan een screeningsmammogram. Met nadruk wordt opgemerkt dat het geen tussencategorie is, als de radioloog niet kan kiezen tussen een BI-RADS 2 of een BI-RADS 4, maar dat de categorie bestemd is voor specifieke bevindingen, waarvan de radioloog durft in te schatten dat de kans op maligniteit $\leq 2\%$ is.

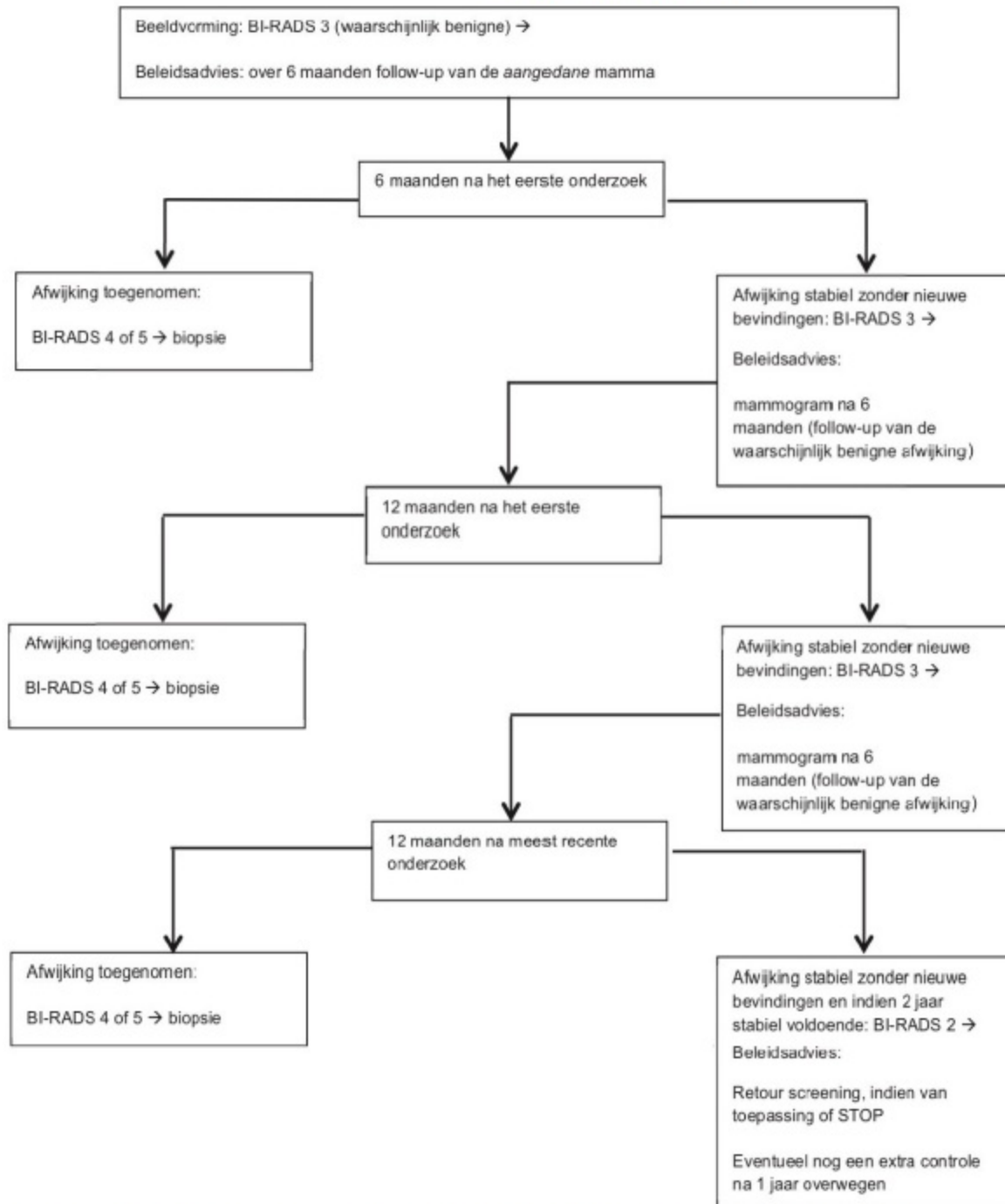
Van een waarschijnlijk benigne bevinding wordt niet verwacht dat deze gaat veranderen gedurende de geadviseerde periode van surveillance, maar de radioloog wil dit graag bevestigd zien alvorens terug te vallen op het gebruikelijke schema. Er zijn meerdere prospectieve studies, die de veiligheid en de effectiviteit van deze methode (periodieke mammografische surveillance in plaats van biopsie) aantonen in geval van onderstaande drie specifieke mammografische bevindingen:

1. niet verkalkte, scherp begrensde solide massa,
2. focale asymmetrie,
3. solitair gelegen groepje puntvormige calcificaties.

Het gebruik van de BI-RADS 3 classificatie voor andere dan deze mammografische bevindingen mag alleen worden overwogen als de radioloog daar persoonlijk ervaring mee heeft.

Bij een patiënt, verwezen door het bevolkingsonderzoek met een afwijking in de kliniek beoordeeld als BI-RADS classificatie 3, wordt zoveel mogelijk gekozen voor punctie, zodat zij direct kan worden terugverwezen, als de uitslag benigne is. Ook bij overige patiënten verdient de voorkeur voor een punctie van een BI-RADS 3 afwijking omdat er dan geen follow-up nodig is en eventuele onzekerheid bij de patiënt kan worden weggenomen.

Richtlijn: Borstkanker (2.0)



Figuur 1. Controleschema mammografie bij BI-RADS 3, waarschijnlijk benigne

Figuur 1. Controleschema mammografie bij BI-RADS 3, waarschijnlijk benigne

Het bovenstaand stroomdiagram is een algoritme betreffende de follow-up gedurende de gehele surveillance periode. De grote meerderheid zal een onderzoek na 6 maanden ondergaan, gevolgd door jaarlijkse onderzoeken totdat na 2 (of bij uitzondering na 3) jaar stabiliteit is aangetoond. Een ervaren radioloog kan ervoor kiezen een BI-RADS 3 afwijking bij een eerste of tweede controle al benigne te noemen, als deze de afwijking herkent als typisch benigne of als een normale variant.

BI-RADS classificatie 4: verdacht

Deze categorie is gereserveerd voor bevindingen die niet het klassieke aspect van een maligniteit hebben, maar voldoende verdacht zijn om een aanbeveling voor biopsie te rechtvaardigen. Het plafond voor BI-RADS 3 is 2% kans op maligniteit en de bodem voor BI-RADS 5 is 95% kans op maligniteit, zodat bij de toekenning van BI-RADS 4 sprake is van een breed uitwaaiende kans op maligniteit tussen deze twee percentages in. Dus vrijwel alle aanbevelingen voor biopsie gelden deze categorie. Door in de diagnostische setting deze categorie onder te verdelen in 4a, 4b en 4c en de afkapperpercentages te gebruiken die daarin staan beschreven, wordt bevorderd dat de patiënt en de verwijzer beter geïnformeerd worden over de kans op maligniteit.

BI-RADS classificatie 4a kan worden gebruikt voor een afwijking die punctie behoeft, maar met een lage verdenking op maligniteit. Een maligniteit wordt niet echt verwacht, na een biopsie uitslag kan eventueel een follow-up na 6 maanden plaatsvinden. De maligniteitskans voor een categorie 4a varieert tussen $>2\%$ en $\leq 10\%$. Voorbeelden zijn: een gedeeltelijk ($<75\%$) scherp begrensde solide massa met echografische kenmerken van een fibroadenoom en een mogelijk abces.

BI-RADS classificatie 4b bevat afwijkingen met een matige verdenking op maligniteit. Bij de afwijkingen in deze categorie moet zorgvuldig gelet worden op de correlatie tussen radiologie en pathologie na de biopsie. Aanbeveling voor follow-up na een benigne uitslag hangt af van de mate van concordantie. De maligniteitskans voor een categorie 4b varieert tussen $>10\%$ en $\leq 50\%$. Voorbeelden zijn: een groep amorfe of fijn pleomorfe calcificaties en een atypische solide massa met onscherpe begrenzingen.

BI-RADS classificatie 4c bevat afwijkingen met een hoge verdenking, maar niet zeer sterke verdenking op maligniteit (BI-RADS 5). De maligniteitskans voor een categorie 4c varieert tussen $>50\%$ en $<95\%$, dus de kans op maligniteit is groter dan de kans op benigniteit en daarom hoge verdenking. Voorbeelden van deze categorie zijn: een nieuwe solide massa met irregulaire vorm en overschaduwde begrenzingen en een nieuwe groep fijn lineaire calcificaties.

BI-RADS classificatie 5: zeer verdacht voor maligniteit

De rationale voor het gebruik van BI-RADS classificatie 5 (zeer sterke verdenking) is het identificeren van afwijkingen, waar bij een niet-maligne biopsie uitslag automatisch aan sample error moet worden gedacht, met als resultaat het advies de biopsie te herhalen (eventueel chirurgisch).

De maligniteitskans voor een categorie 5 is $\geq 95\%$, dus het gebruik van deze categorie moet worden gereserveerd voor de klassieke maligniteiten. Voorbeelden van deze categorie zijn: een irregulaire, gespiculeerde, hyperdense massa met begeleidende calcificaties, en nieuwe fijn lineaire en fijn lineair vertakkende calcificaties met een segmenteel distributiepatroon. Merk op dat er niet één kenmerk bestaat dat op zichzelf een maligniteitskans heeft van $\geq 95\%$. Net als bij echografie en MRI is er een combinatie van bevindingen nodig om een BI-RADS classificatie 5 te rechtvaardigen.

BI-RADS classificatie 6: histologisch bewezen maligniteit

Deze categorie is bedoeld voor beeldvormende onderzoeken die gedaan worden nadat er met een biopsie een maligniteit is vastgesteld, maar voordat er een chirurgische excisie heeft plaatsgevonden en waarbij op

het mammogram alleen het bekende carcinoom zichtbaar is en geen andere afwijkingen, die aanvullend geëvalueerd moeten worden. Een BI-RADS classificatie 6 is dus niet gekoppeld aan een mate van verdenking of aan een beleidsadvies.

BI-RADS classificatie 6 mag niet worden gebruikt na chirurgische excisie met pathologisch complete excisie (borstsparende operatie). Dus, een onderzoek na borstsparende operatie waarop wel chirurgische littekens, maar geen resttumor wordt gezien valt onder BI-RADS classificatie 2, benigne. In deze setting is alleen weefseldiagnostiek aangewezen als de mammografie (verdenking op) resttumor, recidief of tweede primaire tumor laat zien. Dan valt het onderzoek onder BI-RADS classificatie 4 of 5.

Woordkeuze

Het verslag moet beknopt zijn, waarbij de terminologie uit het meest recente lexicon moet worden gebruikt zonder verdere verfraaiing. De definities en omschrijvingen van het lexicon horen niet thuis in het verslag. Iedere verbale discussie tussen de radioloog en de verwijzer of de patiënt moet worden vastgelegd in het originele verslag of in een addendum.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - MRI

Aanbeveling

Beleid op basis van BI-RADS classificatie

- Een incidentele, additionele bevinding moet worden gecorreleerd met mammografie en gerichte echografie, met als doel het verkrijgen van histologische of cytologische diagnose. Als op het preoperatieve MRI onderzoek een incidentele BIRADS 4 of 5 laesie aanwezig is (multifocaal of multicentrisch) waarvoor geen echografisch of mammografisch correlaat wordt gevonden, dan kan in het MDO besproken worden of een MR geleid biopt geïndiceerd is.
- In geval van een BI-RADS 3 laesie op het preoperatieve MRI onderzoek zonder echografische of mammografische correlatie is herhaling van het MRI onderzoek geïndiceerd (bijvoorbeeld een halfjaar na behandeling).

Beleid na preoperatieve MRI

- Bij BI-RADS 3 zonder echografische of mammografische correlatie, is herhaling van het MRI na 6 maanden geïndiceerd.
- Bij BI-RADS 4 of 5 zonder mammografische of echografische correlatie is een MR geleid biopt geïndiceerd.
- Bij non-mass enhancement zonder correlaat op het mammogram bij **premenopauzale** vrouwen (BI-RADS 0) kan ervoor gekozen worden om het MRI onderzoek op korte termijn te herhalen (na 1-2 maanden) rekening houdend met de cyclus om te kijken of de contrastopname persisteert. Bij persisteren van de contrastopname is een MRI-geleid biopt geïndiceerd.
- Bij non-mass enhancement bij **postmenopauzale** vrouwen (BI-RADS 4) zonder correlaat op het mammogram is een MRI-geleid biopt geïndiceerd.

Overwegingen

Een MRI onderzoek van de borst duurt ongeveer 20 minuten hetgeen voor een deel de hoge kosten verklaart. Op moment van schrijven wordt onderzocht of een verkort MRI onderzoek met zeer snelle opnames hetzelfde presteert tegen lagere kosten [Kuhl 2014, Abe 2016, Mus 2017].

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Als er bij MRI-only laesies geen echografisch correlaat wordt gevonden, is de kans op maligniteit gemiddeld 24%.</p> <p>A1 Spick 2014</p>
----------	---

Samenvatting literatuur

De basis van ieder MRI onderzoek van de borst is een zogenaamd dynamisch onderzoek. Dit houdt in dat er

een opname wordt verricht, vervolgens wordt intraveneus gadolinium houdend contrast toegediend waarna dezelfde opname meerdere keren wordt herhaald. Op deze manier wordt niet alleen informatie verkregen over de morfologie van de afwijking maar ook over de mate en snelheid van contrastopname en afgifte van een bepaalde laesie of gebied. De beoordeling van de afwijking berust namelijk op een combinatie van de morfologische en kinetische kenmerken. Intraveneuze toediening van het paramagnetische contrastmiddel gadolinium is essentieel om onderscheid te maken tussen normaal borstweefsel en maligniteit. Alhoewel er niet een eenduidig protocol bestaat, zijn onder andere in Europese richtlijnen eisen beschreven waaraan een MRI onderzoek moet voldoen [Lobbes 2012, Mann 2008, Kuhl 2007]. Bij premenopauzale vrouwen moet gestreefd worden naar vervaardigen van een MRI tussen de 5e en de 15e cyclusdag.

In geval van een invasieve maligniteit zorgt de neovascularisatie voor een verhoogde vaatdichtheid met een verhoogde permeabiliteit hetgeen zowel de versnelde opname als uitwas van contrast verklaart. Het zichtbaar zijn van DCIS op MRI wordt verklaard door verhoogde vaatdichtheid rondom de aangedane ducti en de verhoogde permeabiliteit van de basaalmembraan waardoor gadolinium de intraductale ruimte kan bereiken [Kuhl 2009].

Binnen de groep aankleurende afwijkingen wordt onderscheid gemaakt tussen:

- Focus: puntvormige aankleuring < 5 mm,
- Massa: 3-dimensionaal ruimte-innemend proces
- Non-mass enhancement: aankleurend gebied met een bepaald distributiepatroon, (bijvoorbeeld segmenteel) en aankleuringspatroon (bijvoorbeeld clumped enhancement), zonder een onderliggende massavormende structuur

De mate van contrastopname en uitwas wordt weergegeven door middel van 3 typen signaalintensiteitscurven:

Type I:	een persisterende stijging van de contrastopname en signaalintensiteitsverhoging in de tijd
Type II:	een initiële snelle stijging van de contrastopname en signaalintensiteitsverhoging optredend 90-120 seconden na injectie gevolgd door een plateau
Type III:	een initiële snelle stijging van de contrastopname en signaalintensiteitsverhoging optredend 90-120 seconden na injectie gevolgd door een snelle uitwas van het contrast.

MRI is - vooral voor de detectie van invasieve maligniteit - zeer sensitief, maar heeft een minder hoge specificiteit. In een meta-analyse van 44 studies werd een gepoolde sensitiviteit gevonden van 90% (95%CI 88-92%) en een gepoolde specificiteit van 72% (95%CI 67-77%) [Peters 2008]. De achtergrond reden van deze lagere specificiteit is dat de contrastopname kan berusten op fout-positieve bevindingen.

DCIS kan op MRI zichtbaar zijn als segmentele of lineaire non-mass enhancement. In de prospectieve studie van Morakkabati-Spitz (2005) werd bij 50 van de 1.003 (5%) patiënten non-mass enhancement gezien met een segmenteel of lineair distributiepatroon. Bij 17 patiënten betrof het DCIS, de positief voorspellende waarde van dit type contrastopname voor DCIS in deze studie bedroeg 34% (17/50) met een specificiteit van 96%. De studie van Gity (2014) meldt soortgelijke resultaten: DCIS werd vastgesteld bij 20/51 patiënten met non-mass enhancement met een segmenteel of lineair distributiepatroon (positief voorspellende waarde 39%; specificiteit 81%). Hieruit volgt dat in geval van segmentele of lineaire non-mass-like enhancement verdere

analyse geïndiceerd is, ook als het mammogram geen tekenen toont van DCIS. Bij een dergelijk beeld kan een korte termijn follow-up MRI verricht worden. Indien de contrastopname persisteert is een MR geleid biopt geïndiceerd.

Een 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. In geval van verdachte afwijkingen op mammografie en/of MRI werd gebiopteerd. Naast invasieve borstkanker werden 167 gevallen van puur DCIS gediagnosticeerd. Deze waren het onderwerp van de studie. Opvallend was 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 (n=89): de sensitiviteit van MRI was 98% en van mammografie 52%.

Om de als verdacht beoordeelde laesie(s) als toevalsbevinding zichtbaar op MRI nader te karakteriseren is correlatie met mammografie en echografie de eerste stap. In geval van een massa wordt meestal gerichte echografie ingezet. In een meta-analyse van 17 studies waarin het resultaat van gerichte echografie bij extra laesies zichtbaar op MR werd onderzocht, werd een grote variatie gezien (23-82%; gemiddeld 57%) in het percentage laesies dat met echografie kon worden gevonden [Spick 2014]. In geval van een massa was er significant vaker een echografisch substraat dan in geval van een non-mass enhancement. Met echografie werd 76% van de maligne laesies gevonden. Een negatieve echografie sluit maligniteit dus niet uit. In geval van een echografisch correlaat is het mogelijk een echogeleid biopt te nemen. In geval van non-mass enhancement dient een recent mammogram (her)beoordeeld te worden op aanwezigheid van verdachte kalk. Indien de locatie van de kalk overeenkomt met de locatie van non-mass enhancement op het MRI onderzoek is een stereotactisch biopt geïndiceerd.

Indien het een MRI-verdachte laesie betreft kan een MR geleid biopt geïndiceerd zijn.

In geval van een preoperatief MRI onderzoek met een bewezen maligniteit en extra laesies die alleen zichtbaar zijn op het MRI onderzoek is het belangrijk te realiseren dat de laesies in de nabijheid van de bewezen maligniteit een hoge kans hebben om ook maligne te zijn. Bij laesies in andere quadranten en contralateraal is deze kans veel kleiner [Elshof 2010].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Borstkanker - Indicaties

Aanbeveling

Preoperatieve MRI is, behalve bij infiltrerend lobulaire borstkanker, niet geassocieerd met betere chirurgische uitkomsten en wordt daarom ook niet routinematig geadviseerd.

Bij patiënten met infiltrerend lobulaire borstkanker is een preoperatieve MRI in de dagelijkse praktijk van toegevoegde waarde en geïndiceerd.

Als er sprake is van een dusdanige discordantie tussen de bevindingen bij lichamelijk onderzoek en conventionele beeldvorming of tussen mammografie en echografie dat dit van invloed is op het type operatie, is een preoperatief MRI onderzoek geïndiceerd

Preoperatieve MRI kan overwogen worden bij

- jonge vrouwen
- heterogeen dens of zeer dens fibroglandulair weefsel
- HER2 positieve tumoren
- DCIS graad 3 als er onduidelijkheid bestaat over de uitbreiding en als er sprake is van (micro) invasie

Overwegingen

Effect op het chirurgisch resultaat bij DCIS

Met uitzondering van twee gerandomiseerde prospectieve trials van Turnbull (2010) (n=1.623) en Peters (2011) (n=149) waarvan de resultaten meegenomen zijn in de meta-analyses van Fancellu (2015) en Houssami (2013) zijn alle overige studies retrospectieve analyses. In deze retrospectieve studies ontbreken een aantal parameters. Zo is niet bekend wat de omvang van borst was, is er geen informatie over de omvang van de tumor in verhouding tot de omvang van de borst, is er geen informatie over de omvang van een eventuele intraductale component bij een invasieve maligniteit, of over de lokalisatie van de tumor. En is er geen informatie over het risicoprofiel van de patiënt, noch over het initiële chirurgische plan gebaseerd op conventionele beeldvorming. Kortom de indicatie voor het MRI onderzoek en het argument voor de initiële mastectomie zijn niet bekend zodat niet zonder meer geconcludeerd mag worden dat als gekozen wordt om een mastectomie uit te voeren dat dit altijd het directe gevolg is van het MRI onderzoek.

In geval van irradicaliteit bij een borstsparende operatie voor invasieve borstkanker kan het zijn dat de snijvlakken (meer dan) focaal niet vrij zijn, maar dit kan ook veroorzaakt worden door een onvolledig verwijderde DCIS component. Doebar (2016) onderzocht de kenmerken van DCIS zoals voorkomen bij de verschillende moleculaire subtypen van invasieve borstkanker. Hierbij werden alle patiënten geïncludeerd bij wie in Nederland tussen 2009 en 2015 invasieve borstkanker in combinatie met DCIS was vastgesteld (n=16.014). HER2-positieve borstkanker (zowel ER-positief als ER-negatief) bleek het vaakst geassocieerd met hooggradig DCIS, de DCIS was uitgebreider en de snijvlakken waren vaker (meer dan) focaal niet vrij in vergelijking met de tumoren met andere moleculaire subtypen. In dit verband valt op dat in de studie van Lobbes (2017) bij invasieve borstkanker NST de kans op (meer dan) focaal niet vrije snijvlakken alleen verhoogd was bij de HER2-positieve tumoren, zowel de ER+ (OR 1,36 p=0,006) als de ER- (OR 1,18 p=0,351).

De uitgebreide DCIS component verklaart mogelijk ook het hogere recidiefpercentage bij HER2-positieve invasieve borstkanker [Tot 2015, Rezai 2015]. Het lijkt daarom speciaal bij dit subtype belangrijk om met MRI preoperatief de uitbreiding van een eventuele DCIS component goed in beeld te brengen, ook als er geen calcificaties zichtbaar zijn op het mammogram. De studie van Jia (2014; n=1.032) meldt zowel een hoger percentage (meer dan) focaal niet vrije snijvlakken als een hoger percentage lokaal recidieven bij HER2-positieve borstkanker.

Lange termijn effecten

Het lokaal recidief percentage in Nederland is laag. Van der Heiden-van der Loo (2016) laat op basis van gegevens van ruim 40.000 patiënten met invasieve borstkanker zien dat het 5 jaars lokaal recidief percentage over de periode 2003-2006 (verder) is gedaald naar gemiddeld 2,38% voor vrouwen die een borstsparende operatie ondergingen en naar 3,45% voor vrouwen die een mastectomie ondergingen. Kennelijk zorgt radiotherapie en de toegenomen behandeling met effectievere chemotherapie ervoor dat bij de meeste patiënten eventueel achtergebleven ziekte onschadelijk wordt gemaakt. Dergelijke lage percentages zullen niet makkelijk te verbeteren zijn, het is dan ook onwaarschijnlijk dat preoperatief MRI onderzoek invloed heeft op het verlagen van het recidief percentage of op de prognose.

De kans op een lokaal recidief is voor jonge vrouwen duidelijk hoger [Vrieling 2003, Bartelink 2007, Braunstein 2017] terwijl 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 borstkanker geïncludeerd in 3 EORTC-trials. Patiënten met een lokaal recidief bleken een 3x 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Het effect van neoadjuvante chemo(immuno)therapie wordt het meest accuraat beoordeeld met MRI, alhoewel onderschatting en overschatting ook voorkomt.</p> <p>A1 Marinovich 2015</p>
Niveau 1	<p>Het verschil in afmeting van het tumorresidu zoals vastgesteld op MRI en door de pathologie wordt bepaald door het tumor subtype en is het grootst bij de ER-positieve/HER2-negatieve tumoren (onderschatting door MRI) en het kleinst bij triple-negatieve en de HER2-positieve tumoren.</p> <p>A1 Loo 2011 A2 McGuire 2011</p>

Niveau 2	<p>Bij de differentiatie tussen litteken of lokaal recidief in een sparend behandelde borst is de negatief voorspellende waarde van MRI 98,8-100% op voorwaarde dat de borstsparende behandeling meer dan een jaar geleden is.</p> <p>A2 Preda 2006 B Belli 2002</p>
Niveau 4	<p>Het advies is om geen MRI te verrichten binnen één jaar na borstsparende operatie ter uitsluiting van een lokaalrecidief.</p> <p>D Mening van de werkgroep</p>
Niveau 1	<p>Bij axillaire lymfkliermetastasen van een occult adenocarcinoom, kan met behulp van MRI van de borst in ongeveer 70% de primaire tumor worden gedetecteerd.</p> <p>A1 Bresser 2010 B Lu 2011</p>
Niveau 1	<p>Alhoewel histologie de voorkeur heeft, kan met MRI bij niet eenduidig benigne laesies maligniteit met grote mate van zekerheid worden uitgesloten.</p> <p>A1 Bennani-Baiti 2016, Dorrius 2010</p>
Niveau 1	<p>Bij patiënten die op basis van conventionele beeldvorming in aanmerking zouden komen voor gedeeltelijke bestraling van de borst wordt in gemiddeld 11% op het MRI onderzoek uitgebreidere ziekte gezien waardoor een gedeeltelijke bestraling geen optie meer is.</p> <p>A1 Di Leo 2015</p>
Niveau 1	<p>MRI heeft de hoogste sensitiviteit voor de diagnose infiltrerend lobulair carcinoom en bepaalt de tumorgrootte beter dan klinisch borstonderzoek, mammografie en echografie, met name bij heterogeen dens en zeer dens klierweefsel.</p> <p>A1 Mann 2008, Schouten van der Velden 2009 B McGhan 2010, Gruber 2013</p>

Niveau 1	<p>MRI heeft de hoogste sensitiviteit voor de diagnose DCIS. Alhoewel overschatting en ook onderschatting voorkomt wordt de uitbreiding beter weergegeven door MRI dan door mammografie. Dit geldt met name voor hooggradig DCIS.</p> <p>A1 Schouten van der Velden 2009 A2 Kuhl 2007</p>
Niveau 1	<p>MRI heeft de hoogste nauwkeurigheid voor het bepalen van de aanwezigheid en omvang van hooggradig DCIS en een extensieve intraductale component.</p> <p>A1 Schouten van der Velden 2009 A2 Kuhl 2007 B Hayward 2011, Pickles 2015, Doyle 2016 D Lehman 2010</p>
Niveau 1	<p>MRI heeft in vergelijking met mammografie en echografie de hoogste nauwkeurigheid in het preoperatief bepalen van additionele tumorhaarden en bilateraliteit.</p> <p>Dit geldt voor invasief carcinoom NST (voorheen invasief ductaal carcinoom) en infiltrerend lobulair carcinoom.</p> <p>A1 Houssami 2008, Brennan 2009, Mann 2008 A2 Lobbès 2017</p>
Niveau 1	<p>Preoperatieve MRI kan leiden tot een langer preoperatief traject.</p> <p>A1 Houssami 2013, Brennan 2009 B Bleicher 2009</p>
Niveau 1	<p>Preoperatieve MRI bij invasief borstkanker NST leidt niet tot een significant lager percentage reoperaties terwijl de kans op mastectomie verhoogd is.</p> <p>A1 Houssami 2013 A2 Vos 2015, Lobbès 2017</p>
Niveau 3	<p>HER2 positieve borstkanker (zowel ER positief als ER negatief) is vaak geassocieerd met uitgebreide, hooggradige DCIS.</p> <p>A2 Doebar 2016</p>

Niveau 1	<p>Bij HER2 positieve borstkanker NST (zowel ER positief als ER negatief) is de kans op een irradicale operatie groter dan bij tumoren van andere, histochemische subtypen.</p> <p>A2 Lobbès 2017, Doebar 2016, Jia 2014</p>
Niveau 1	<p>Een uitgebreide DCIS component verklaart mogelijk ook het hogere recidief percentage bij HER2 positieve invasieve borstkanker</p> <p>A2 Rezai 2015, Tot 2015</p>
Niveau 1	<p>Preoperatieve MRI bij DCIS leidt niet tot een significant verschil in het percentage re-excisies.</p> <p>Over de kans op een mastectomie zijn de resultaten van twee grote studies niet eensluidend: in de cohort studie is de kans significant verhoogd, in de meta-analyse is de kans niet verhoogd.</p> <p>A1 Fancellu 2015 A2 Vos 2015</p>
Niveau 2	<p>Preoperatieve MRI bij een infiltrerend lobulair carcinoom leidt tot een significant lager percentage re-excisies en een significant lager percentage mastectomieën.</p> <p>A2 Lobbès 2017 B Mann 2008</p>
Niveau 1	<p>Preoperatieve MRI draagt niet bij aan een verlaging van het (lokaal) recidief percentage of aan verlenging van de (ziektvrije) overleving.</p> <p>A1 Houssami 2014 A2 Pilewskie 2014 B Vapiwala 2016, Ryu 2016</p>

Samenvatting literatuur

Screening van vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker

Vrouwen met een sterk verhoogd risico op borstkanker wordt, naast screening met mammografie ook screening met MRI aangeboden. Het betreffen draagsters van een BRCA1/2 mutatie en hun eerstegraads familieleden, vrouwen met zeldzame syndromen met een hoog risico op borstkanker en vrouwen die op jonge leeftijd bestraling van de thorax hebben doorgemaakt. Zie voor details de module *Screening buiten het bevolkingsonderzoek*.

Evaluatie effect van neoadjuvante chemo(immuno)therapie (NAC)

Indien er bij een vrouw met borstkanker een indicatie is voor chemo(immuno)therapie wordt dit steeds vaker neoadjuvant toegediend. In principe wordt MRI geadviseerd om de tumoromvang te bepalen en om de respons op NAC te evalueren. Een accurate vaststelling van de omvang van het tumorresidu is van belang omdat dit het chirurgische plan mede bepaalt. In een meta-analyse van acht studies waarin de data van individuele patiënten (n=300) zijn gebruikt, is de grootste diameter van het tumorresidu bij klinisch onderzoek, echografie, mammografie en MRI vergeleken met de grootste diameter zoals vastgesteld door de patholoog [Marinovich 2015]. De omvang van het tumorresidu werd het best door MRI vastgesteld, alhoewel onderschatting en overschatting ook voorkwamen. Het verschil in afmeting zoals vastgesteld op MRI en door de pathologie wordt bepaald door het tumor subtype [McGuire 2011, Loo 2011]. Het verschil in afmeting is het grootst bij de ER-positieve/HER2-negatieve tumoren (onderschatting door MRI) en het kleinst bij triple-negatieve en de HER2-positieve tumoren. Ook een pathologisch complete respons wordt vaker correct vastgesteld bij triple-negatieve en HER2-positieve tumoren. In het MDO wordt bij de start van NAC besloten met welke beeldvormende techniek de respons op neoadjuvante chemotherapie geëvalueerd gaat worden. Zie voor details de module *Neoadjuvante therapie*.

MRI bij (verdenking op) recidief

In de meeste gevallen is een mammogram na een borstsparende behandeling zodanig goed te beoordelen dat een recidief betrouwbaar uit te sluiten is. Echter in geval van uitgebreide fibrose kan het voorkomen dat de beoordeling van het littekengebied zowel klinisch, mammografisch en echografisch inconclusief is. In een dergelijk geval kan in principe met behulp van MRI betrouwbaar (niet contrast opnemend) littekenweefsel van (contrast opnemend) recidief worden onderscheiden. Echter in de situatie van een recente borstsparende behandeling kan zowel door het borstklierweefsel als het litteken gebied weefsel contrastopname plaatsvinden wat de beoordeling minder betrouwbaar maakt. Hierover is nauwelijks literatuur beschikbaar [Morakkabati 2003]. De werkgroep is van mening dat in principe in het eerste jaar na borstsparende behandeling geen MRI uitgevoerd moet worden om recidief aan te tonen of uit te sluiten. Na verloop van tijd zal als gevolg van de doorgemaakte radiotherapie en adjuvante chemotherapie het parenchym van de behandelde borst uiteindelijk veel minder contrast opnemen dan de contralaterale zijde. Er is bij deze groep patiënten dus sprake van gelijkblijvende (hoge) sensitiviteit en verbeterde specificiteit met hoge negatief voorspellende waarde: 98,8-100% [Preda 2006, Belli 2002]. Vanwege deze hoge negatieve voorspellende waarde kan een biopsie vaak worden vermeden.

Axillaire metastasen van een adenocarcinoom zonder dat de primaire tumor bekend is (Adenocarcinoma of unknown primary (ACUP)).

Minder dan 1% van alle primaire borstkankers presenteert zich door axillaire lymfkliermetastasen, terwijl met mammografie, echografie en lichamelijk onderzoek geen primair carcinoom aantoonbaar is. Met MRI kan ongeveer bij 70% van deze vrouwen alsnog de primaire tumor gevonden worden [de Bresser 2010, Lu 2011]. Dit maakt het mogelijk de optimale lokale therapie te kiezen. Indien met MRI de primaire tumor niet wordt gevonden kan chirurgie van de borst worden vermeden [Sardanelli 2010 (Eusoma recommendations)].

Evaluatie protheses

Bij patiënten met protheses is screening op ruptuur van de protheses niet geïndiceerd. Bij symptomatische patiënten kan analyse door middel van mammografie en echografie gedaan worden, echter dit is vaak inconclusief. Er kan daarom ook in eerste instantie een MRI verricht worden aangezien MRI de hoogste

sensitiviteit heeft voor de detectie van rupturen [Gielens 2013].

Probleem oplossend

Met mammografie, echografie en biopsie, of een combinatie daarvan, kan in de meeste gevallen een maligniteit worden aangetoond dan wel betrouwbaar worden uitgesloten. Soms zijn de bevindingen echter niet eenduidig, bijvoorbeeld in het geval van een asymmetrie of een architectuurverstoring, in geval van een discrepantie tussen de kliniek en de beeldvorming, bij een benigne uitslag zonder afdoende radiologisch-pathologische concordantie of in geval van laesies die tijdens biopteren niet goed genoeg gevisualiseerd kunnen worden, en bij littekenweefsel. Ook niet evident maligne kalk die om technische redenen niet toegankelijk is voor biopteren kan hiertoe gerekend worden. In een meta-analyse van veertien studies is bij ruim 2.000 niet eenduidige laesies geëvalueerd hoe MRI presteerde [Bennani-Baiti 2016]. Laesies bestaande uit kalk werden in deze analyse uitgesloten. De gepoolde diagnostische parameters waren: sensitiviteit 99% (95%CI 93-100%), specificiteit 89% (95%CI 85-92%), PPV 56% (95%CI 42-70%) en NPV 100% (95%CI 99-100%). Dit is conform de meta-analyse van Dorrius (2010). Deze hoge sensitiviteit en hoge NPV benaderen de 100% waaruit geconcludeerd mag worden dat in bijna alle gevallen het MRI onderzoek betrouwbaar maligniteit kan uitsluiten.

Gedeeltelijke bestraling van de borst

Een lokaal recidief is meestal gelokaliseerd ter plaatse van het originele tumorbed. Dit heeft geleid tot de ontwikkeling van partiële borstbestraling waarbij alleen het tumorgebied wordt bestraald en niet de gehele borst. Hierdoor zal de stralingsschade voor de borst en het omliggende weefsel minder zijn evenals de toxiciteit voor hart en longen. Als dit een veilige behandeling blijkt te zijn kan preoperatieve MRI bijdragen aan een goede patiënten selectie door - vanwege de hoge negatief voorspellende waarde - de aanwezigheid van extra laesies uit te sluiten. In een systematische review van 6 studies wordt de rol van MRI onderzocht bij patiënten die op basis van conventionele beeldvorming in aanmerking komen voor gedeeltelijke bestraling van de borst (n=1.435) [Di Leo 2015]. Bij 6 tot 25% (11% gepoold gemiddelde) van de patiënten toonde de MRI uitgebreidere ziekte waardoor een gedeeltelijke bestraling van de borst geen optie meer was.

Preoperatieve stadiëring

Naast de persoonlijke voorkeur van de patiënt is de grootte van de tumor in relatie tot de grootte van de borst richtinggevend voor de primaire behandeling. De grootte kan worden bepaald door middel van klinisch borstonderzoek, mammografie, echografie en MRI. Vanwege de hoge sensitiviteit van MRI en het, in vergelijking met mammografie en echografie, meest accuraat weergeven van de tumor omvang en uitbreiding [Gruber 2013], werd en wordt MRI frequent toegevoegd aan de work-up van vrouwen die in aanmerking komen voor een borstsparende behandeling. De gedachte is dat de extra informatie van het MRI zou kunnen bijdragen aan een beter chirurgisch plan met als belangrijkste doel complete excisie van tumorweefsel met zo weinig mogelijk re-excisies. Vele publicaties laten zien dat met behulp van preoperatieve MRI in een substantieel deel van de patiënten uitgebreidere ziekte wordt gedetecteerd met als gevolg een aanpassing van het chirurgisch plan. De wijziging in het chirurgische plan kan bestaan uit een grotere of extra resectie maar meestal blijkt er sprake van conversie van borstsparende operatie naar mastectomie. Vooral het toegenomen percentage mastectomie bij vrouwen die met preoperatieve MRI zijn onderzocht is verontrustend. In de meta-analyse van Houssami (2008) vermelden 13/19 studies het effect op

het chirurgisch beleid: in 8% wordt mastectomie uitgevoerd in plaats van borstsparende operatie en in 11% uitgebreidere chirurgie (niet nader gespecificeerd, dit betrof een ruimere resectie, of een extra resectie maar ook mastectomie).

Als met MRI additionele laesies worden aangetoond, waarvan PA moet worden verkregen is verlenging van het preoperatieve traject soms onvermijdelijk [Lehman 2007, Bleicher 2009]. Tevens brengt toevoegen van preoperatieve MRI extra kosten met zich mee. Zodoende staat de indicatie van preoperatieve MRI bij patiënten die in aanmerking komen voor een borstsparende behandeling nog steeds ter discussie. De vraag is wat de toegevoegde waarde is van het preoperatieve MRI onderzoek op de korte en lange termijn.

Effect van op het chirurgisch resultaat bij invasieve borstkanker NST

Inmiddels zijn grotere cohort studies en meta-analyses verschenen die het effect bij invasieve borstkanker NST (no special type, voorheen infiltrerend ductaal carcinoom NOS) behandelen. De studie van Lobbes (2017) heeft bij alle Nederlandse patiënten die in 2011, 2012 en 2013 primair chirurgisch werden behandeld voor invasieve borstkanker (cT1-4N0-3M0) de impact van MRI geanalyseerd op het type chirurgie, radicaliteit en de diagnose van contralaterale borstkanker. Het betroffen 36.050 patiënten waarvan 10.740 een preoperatieve MRI hadden ondergaan (29,8%).

De patiënten met invasieve borstkanker NST (n=28.590) die een preoperatieve MRI hadden ondergaan hadden een significant hogere kans op een mastectomie (OR 1,30 $p<0,0001$) dan de patiënten zonder preoperatieve MRI terwijl het percentage irradicaliteit bij de patiënten die een borstsparende operatie ondergingen slechts gering lager lag (OR 0,90 $p=0,202$). Ofwel in absolute percentages 3,6% in de MR groep versus 3,7% in de groep zonder MR. Het percentage secundaire mastectomie was in de MR groep niet significant verhoogd (OR 1,23 $p=0,054$).

Een andere omvangrijke Nederlandse studie naar de waarde onderzocht van preoperatieve MRI is de studie van Vos (2015). Vrouwen met (pT1-3) invasieve borstkanker of DCIS gediagnosticeerd in 2011, 2012 en 2013 in de regio Eindhoven (n=5.514) werden geïncludeerd. Het percentage initiële (35,9 versus 23,1% $p<0,001$) en secundaire mastectomie (38,1 versus 24,7% $p<0,001$) was in de totale groep significant hoger voor de patiënten in de MR groep dan voor de patiënten zonder MR. Bij de patiënten die een borstsparende operatie ondergingen voor een invasief carcinoom was het percentage reoperaties in de MRI groep hoger dan in de groep zonder MRI, zij het niet significant (9,1 versus 5,9% $p=0,125$). In de subgroep van vrouwen ≤ 40 jaar (n=197) was het initiële (40,4 versus 42% $p=0,226$) en het uiteindelijke (45,6 versus 46,0% $p=0,358$) percentage mastectomie hetzelfde. Er was geen significant verschil in het aantal re-excisies (13 versus 8% $p=0,414$).

Een meta-analyse van 9 studies vergeleek de resultaten bij 3.112 patiënten met borstkanker [Houssami 2013]. De patiënten met een preoperatieve MRI hadden in vergelijking met de groep zonder MRI, ook in deze studie een hogere kans op een initiële mastectomie (16,4 versus 8,1% $p<0,001$) en op een uiteindelijke mastectomie (25,5 versus 18,2% $p<0,001$) terwijl ook het percentage re-excisies hoger was (10,9 versus 18,0% $p=0,031$).

Effect op het chirurgisch resultaat bij infiltrerend lobulair carcinoom

Infiltrerend lobulair carcinoom maakt ongeveer 10% uit van alle invasieve borstkankers. Er is vaker dan bij invasief carcinoom NST (voorheen invasief ductaal carcinoom) een diffuse groeiwijze wat de palpatie bemoeilijkt en waardoor het mammogram foutnegatief kan zijn, mede omdat calcificaties bij infiltrerend lobulair carcinoom zeldzaam zijn [Porter 2014, Johnson 2015]. Bij de infiltratief groeiende lobulaire

carcinomen is er zowel met mammografie als met echografie vaak een onderschatting van de omvang terwijl MRI beter dan mammografie en echografie de tumoruitbreiding weergeeft [Gruber 2013, Mann 2008, McGhan 2010].

Bij een borstsparende operatie in geval van infiltrerend lobulair carcinoom worden vaker positieve snijranden gezien dan bij invasief carcinoom NST (voorheen invasief ductaal carcinoom) [Lobbjes 2017, Dillon 2006, de Zeeuw 2009]. In de studie van Lobbjes was bij de patiënten met infiltrerend lobulair carcinoom ($n=5.135$) in de preoperatieve MRI groep de kans op een primaire mastectomie gering lager dan in de groep zonder MRI (OR 0,86, $p=0,030$). Er werd echter een significant lager percentage irradicaliteit gezien (OR 0,59 $p<0,001$) met 5% irradicaliteit in de MRI groep versus 7% in de groep zonder MRI. Het percentage secundaire mastectomie was dientengevolge significant lager in de MRI groep dan in de groep zonder MRI (OR 0,61 $p=0,009$). Deze studie bevestigt de resultaten zoals eerder gevonden door Mann (2010) waarbij 267 patiënten met een ILC een borstsparende operatie ondergingen. In de MRI groep was het percentage reoperaties significant lager zonder dat dit ten koste ging van een stijging van het percentage mastectomie. Zowel in de prospectieve gerandomiseerde COMICE trial ($n=133$) als in de studies van Vos ($n=680$), McGhan ($n=70$) en Heil ($n=178$) werden er geen significante verschillen gevonden in de percentages reoperaties en ablatio's tussen de groepen met en zonder preoperatieve MRI [Turnbull 2010, Vos 2015, McGhan 2010, Heil 2011]. Het onderzoek van Lobbjes (2017) heeft echter veruit het grootste patiëntencohort geanalyseerd waarvan bovendien de resultaten behaald werden door borstkanker teams in zowel algemene als universitaire ziekenhuizen.

Effect op het chirurgisch resultaat bij DCIS

Mammografisch wordt de omvang van DCIS hoofdzakelijk bepaald door de omvang van het gebied met calcificaties. Dit blijkt regelmatig een onderschatting te zijn omdat DCIS zich geheel of gedeeltelijk zonder calcificaties kan presenteren en dus geheel of gedeeltelijk mammografisch occult kan zijn [Holland 1990, Kuhl 2007, Hayward 2011]. Aangezien DCIS meestal één gebied betreft en niet multifocaal is moet men in geval van twee afzonderlijke gebieden met calcificaties zichtbaar op mammografie erop bedacht zijn dat DCIS (zonder calcificaties) zich ook het tussen liggende gebied bevindt [Holland 1990]. Hayward vergeleek bij 144 gevallen van hooggradig DCIS de uitbreiding zoals zichtbaar op mammografie met de uitbereiding zoals vastgesteld door de patholoog. Onderschatting van de uitbreiding op mammografie van hooggradig DCIS werd vooral gezien in ER negatieve laesies. Ook was mammografie met name inaccuraat bij laesies groter dan 2,5 cm. Met behulp van MRI kan bij hooggradige DCIS de omvang van DCIS accurater worden weergegeven. [Lehman 2010, Pickles 2015, Doyle 2016].

Het effect van preoperatieve MRI op het chirurgisch beleid bij DCIS werd door Fancellu (2015) geanalyseerd in een meta-analyse van 9 studies waarbij 1.077 vrouwen met de diagnose DCIS een preoperatieve MRI ondergingen en 2.175 vrouwen niet. In de MRI groep was de kans op een initiële mastectomie significant verhoogd in vergelijking met de groep zonder MRI (OR 1,76 $p=0,010$). Echter het uiteindelijke percentage mastectomie was niet significant verschillend in beide groepen (OR 0,97 $p=0,881$). De kans op een re-excisie was in de MRI groep niet significant hoger dan voor vrouwen zonder preoperatieve MRI (OR 1,04 $p=0,884$). In de studie van Vos (2015) werden 614 gevallen van hooggradig DCIS geanalyseerd. Zowel het initiële percentage mastectomie (43,3 versus 18,2% $p<0,001$) als het uiteindelijke percentage (48,5 versus 22% $p<0,001$) was significant hoger in de MRI groep. Tevens was het percentage re-excisies in de MRI groep verhoogd, zij het niet significant (21,0 versus 15,5% $p=0,320$).

Effect op de contralaterale borst

Uit onderzoek van Glas (2015) bij alle Nederlandse patiënten met borstkanker gediagnosticeerd tussen 1989 en 2009, bleek dat het risico op synchroon contralateraal borstkanker significant hoger is bij infiltrerend lobulair carcinoom in vergelijking met invasieve borstkanker NST. Verder was het risico op synchrone contralaterale borstkanker bij patiënten ouder dan 75 twee keer hoger dan bij patiënten jonger dan 50 jaar. Bij patiënten die een preoperatieve MRI ondergaan, hetgeen geïndiceerd is bij infiltrerend lobulair carcinoom, wordt in 3-4% klinisch en mammografisch occulte contralaterale borstkanker gediagnosticeerd [Leman 2007, Brennan 2009, Lobbes 2017]. Bij vrouwen ouder dan 75 jaar zal het mammogram in de meeste gevallen slechts nog gering fibroglandulair weefsel laten zien zodat contralaterale borstkanker met mammografie meestal betrouwbaar uitgesloten kan worden. Het is niet duidelijk wat het effect is op de prognose van de ontdekking door MRI van een synchrone contralaterale maligniteit. Mogelijk dat met gelijktijdige ontdekking van de contralaterale maligniteit de vrouw een tweede therapieronde bespaard blijft alhoewel Vapiwala (2016) na 15 jaar geen significant verschil vond in het optreden van contralaterale borstkanker tussen de vrouwen die destijds met MRI waren onderzocht en de vrouwen die geen MRI hadden ondergaan (10 versus 8% ($p=0,10$)).

Lange termijn effecten

De retrospectieve single-center studie van Vapiwala (2016) is een van de weinige beschikbare studies die de toegevoegde waarde van MRI op de lange termijn heeft onderzocht. De uitkomsten van 755 vrouwen die een borstsparende operatie ondergingen in verband met DCIS of invasieve borstkanker werden geëvalueerd. Zowel bij de vrouwen die destijds met MRI waren onderzocht ($n=215$) als bij de vrouwen die geen MRI hadden ondergaan ($n=540$) was het lokaal recidief percentage na 15 jaar 8% ($p=0,59$). Ook werd er geen significant verschil gevonden in de overall 15-jaars overleving (77% versus 71% ($p=0,24$)) en metastasevrije overleving (86% versus 90% ($p=0,08$)). Bij de triple negatieve patiënten werd een trend gezien van minder lokaal recidief in de groep die preoperatief een MRI had ondergaan (0% versus 9% ($p=0,07$)). Ryu (2016) vond bij 954 patiënten met een T1-2 carcinoom geen verschil in ((locoregionale) ziektevrije) overleving tussen de vrouwen die een preoperatieve MRI hadden ondergaan en degenen zonder MRI. In de studie van Pilewskie (2014) ($n=2321$) was preoperatieve MRI bij DCIS niet geassocieerd met een lager lokaal recidief percentage. Houssami (2014) heeft in een meta-analyse van 4 studies de individuele patiëntgegevens geanalyseerd ($n=3.169$). De 8-jaar recidiefvrije overleving was in de MRI groep niet significant verschillend van de groep zonder MRI (97 versus 95% $p=0,87$) en hetzelfde gold voor de ziektevrije overleving (89% versus 93% $p=0,37$).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Verslaglegging

Aanbeveling

- Gestandaardiseerde verslaglegging met vermelding van de BI-RADS eindcategorieën is vereist.
- Incidentele, additionele bevindingen moeten afzonderlijk worden geclassificeerd.

Overwegingen

Verslaglegging van het MRI onderzoek dient volgens de BI-RADS classificatie plaats te vinden.

BI-RADS classificatie bij MRI-onderzoek

Eindcategorie	Omschrijving
0	Onvolledig of technisch inadequaat onderzoek.
1	Geen afwijkende morfologische bevindingen of aankleuringspatronen.
2	Eenduidig benigne morfologische bevinding.
3	<p>Waarschijnlijk benigne: De radioloog denkt dat de laesie benigne is, maar wil dit gecontroleerd zien, waarbij gekozen kan worden voor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herhaling in een andere fase van de cyclus, om het aankleuringspatroon nader te kunnen specificeren. • Herhaling over 6 maanden, om op groottetoename te kunnen controleren. • Gerichte echografie, om echogeleide punctie te kunnen verrichten; als de echografie negatief is, zal deze ten minste moeten worden aangevuld met een controle MRI over 6 maanden
4*	<p>Morfologische bevindingen met aankleuringspatroon in combinatie verdacht, maar atypisch. Maligniteit kan niet worden uitgesloten, maar de laesie is niet klassiek. Bij laesies die mammografisch en echografisch occult zijn is een MRI-geleide biopsie geïndiceerd.</p>
5	<p>Zeer verdacht voor maligniteit, zowel op basis van de morfologie als aankleuringspatroon. Bij laesies die mammografisch of echografisch occult zijn is een MRI-geleide biopsie geïndiceerd.</p>
6	Histologisch (of cytologisch) bewezen maligniteit.

**) Voor MRI bestaat geen onderverdeling in 4a, 4b en 4c*

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Andere technieken

Aanbeveling

Voor de in deze module beschreven technieken worden in deze versie van de richtlijn nog geen aanbevelingen gegeven.

Overwegingen

Contrast-enhanced spectral mammography

Het onderliggende principe van CESM is vergelijkbaar met dat van MRI van de borsten. Bloedvaten aangelegd door de tumormassa's zijn 'lek' en staan het contrastmiddel toe om in te stromen in het interstitium van de tumor. Hierdoor neemt de tumor contrast op en kan dit afhankelijk van het soort contrastmiddel afgebeeld worden met CESM of MRI. Enkele studies hebben aangetoond dat de diagnostische nauwkeurigheid van CESM en MRI vergelijkbaar zijn, of dat CESM zelfs beter was in enkele populaties [Jochelson 2013, Fallenbergh 2017]. Jochelson toonde zelfs aan dat het aantal fout-positieve afwijkingen (een frequent voorkomend probleem bij MRI van de borsten) beduidend lager was in CESM, al was dit in een kleine studiestudiepopulatie (n=52). Lobbes (2015) toonde verder aan dat de uitgebreidheid van de maligniteit, uitgedrukt in maximale tumordiameter, even goed op CESM ingeschat kan worden als op MRI. In deze studie hadden 57 vrouwen zowel CESM als MRI ondergaan, waarbij in geen enkel geval een voordeel kan worden aangetoond van een MRI bovenop een CESM-onderzoek met betrekking tot de beoordeling van de tumoruitgebreidheid. CESM is een veelbelovende techniek waarvan de indicaties en de plaats binnen de radiodiagnostiek nog niet vastgesteld zijn hetgeen samen zal hangen met het feit dat CESM slechts in enkele ziekenhuizen beschikbaar is. Indien er een contra-indicatie bestaat voor MRI kan CESM overwogen worden. De voor- en nadelen van het onderzoek dienen besproken te worden met de patiënt. Er is nog geen kosteneffectiviteitsanalyse verricht waarbij CESM met digitale mammografie en MRI worden vergeleken. Echter de kostprijs van een CESM onderzoek is lager dan van een MRI onderzoek. CESM is in Nederland in slechts enkele ziekenhuizen beschikbaar.

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Samenvatting literatuur

Contrast-enhanced spectral mammography

Contrast-enhanced spectral mammography (CESM, synoniemen: contrast-enhanced dual-energy mammography / CEDM) is een nieuwe mammografietechniek die gebruikt maakt van de intraveneuze toediening van jodiumhoudend contrastmiddel en een zogenaamde dual-energy röntgentechniek waarbij er een low-energy opname (LE) en een high-energy opname (HE) wordt gemaakt. De LE opname is kwalitatief vergelijkbaar met een FFDM (full-field digital mammography) opname [Fallenbergh 2014, Lalji 2015]. De HE opname wordt in post-processing gebruikt om een gecombineerde opname te maken, waarin gebieden van aankleuring zichtbaar zijn. In de praktijk zal de HE opname niet zichtbaar zijn maar dient deze opgeslagen te worden als zogenaamde ruwe data.

Tijdens CESM wordt intraveneus jodiumhoudend contrastmiddel toegediend. Dit contrastmiddel is analoog aan de jodiumhoudende contrastmiddelen die in diverse andere röntgentechnieken gebruikt, waardoor de algemeen geldende voorzorgsmaatregelen rondom het gebruik van de contrastmedia ook hier gelden. De totale duur van het onderzoek (zgn. kamertijd) is naar schatting 20 minuten.

Studies hebben getoond dat CESM superieur is aan conventionele mammografie (FFDM), [Luczynska 2016, Tagliafico 2016] zelfs wanneer deze gecombineerd wordt met gerichte echografie [Dromain 2012]. In een multi-reader studie van Dromain (2012) werd aangetoond dat alle radiologen hun diagnostische nauwkeurigheid verhoogden door het gebruik van CESM. De gemiddelde per-laesie sensitiviteit was 0,71 voor FFDM in combinatie met echografie en nam toe tot 0,78 wanneer CESM toegevoegd werd ($p=0,006$). In de meta-analyse van Tagliafico (2016) bedroeg de gemiddelde sensitiviteit 98% (sensitiviteit van een mammografie is gemiddeld 63-87%, afhankelijk van klierdensiteit [Carney, 2003]). De gerapporteerde specificiteit was 58%, waarschijnlijk veroorzaakt door een oververtegenwoordiging van een groep publicaties van een en dezelfde groep uit Polen. Wanneer deze buiten beschouwing gelaten worden, is de gemiddelde specificiteit veel hoger: ca. 80% [Jochelson 2017]. Deze waarden komen overeen met de nauwkeurigheid van een MRI-onderzoek van de borst. De hoge negatief voorspellende waarde van CESM [Lobbès 2014, Lalji 2016] sluit borstkanker bij een negatief CESM-onderzoek vrijwel uit. Twee studies naar het gebruik van CESM in vrouwen verwezen vanuit het Bevolkingsonderzoek tonen bovendien aan dat CESM een uitstekende 'problem solver' is, ongeacht het expertiseniveau van de radioloog op het gebied van CESM [Lobbès 2014, Lalji 2016].

Nadelen

Omdat er additionele beelden worden gemaakt, neemt de stralingsdosis in vergelijking met een mammogram toe met circa 81% [Jeukens 2014]. Hierbij is het belangrijk te realiseren dat de stralingsdosis van een mammogram zeer laag en dat bij een reële verdenking op een onderliggende maligniteit de negatieve effecten van de toegenomen stralingsdosis en ook de risico's geassocieerd met het contrastmiddel niet zullen opwegen tegen de verhoogde nauwkeurigheid van het CESM ten opzichte van FFDM. Echter in geval van screening van jonge vrouwen, zeker bij BRCA1/2 genmutatiedraagsters en als de screening jaarlijks is, zal een evident verhoogde stralingsdosis tot een verhoogd borstkankerrisico leiden [de Gelder 2011, Obdeijn 2016]. Een tweede belangrijk nadeel van CESM is het gebruik van jodiumhoudende contrastmiddelen, die in een klein percentage aanleiding kunnen zijn tot overgevoelighedsreacties en verminderde nierfunctie. Vrouwen met borstimplantaten zijn door het ontstaan van artefacten niet geschikt voor CESM [Lobbès 2013, Lalji 2014].

Breast Specific Gamma Imaging (BSGI) of Molecular Breast Imaging (MBI)

Breast specific gamma imaging (BSGI), ook wel molecular breast imaging (MBI) genoemd, is een nucleair geneeskundige techniek die gebruik maakt van een specifiek voor de borst beeldvorming ontwikkelde gammacamera en ^{99m}Tc -gelabeld sestamibi als tumortracer. Opname van deze tracer in tumorcellen is gerelateerd aan neoangiogenese en toegenomen mitochondriale dichtheid in tumorcellen. Bij deze techniek worden de borsten kort na intraveneuze toediening van de radioactieve stof afgebeeld in 2 standaard richtingen, vergelijkbaar met mammografie, onder (pijnvrije) lichte compressie; de totale duur van het onderzoek is ongeveer 40 minuten.

MBI kan net als MRI aanvullend op mammografie en echografie worden ingezet [SNM/EANM Guidelines,

Goldsmith 2010, Aanbevelingen NVNG 2015]. MBI heeft een hoge sensitiviteit, welke onafhankelijk is van de dichtheid van het borstklieerweefsel. De huidige wetenschappelijke literatuur suggereert dat MBI een zeer waardevolle aanvullende techniek is voor detectie van borstkanker, met een hoge diagnostische accuratesse, zoals bleek uit een meta-analyse [Sun 2013]; hierbij werd een gepoolde sensitiviteit en specificiteit gevonden van respectievelijk 95% en 80% en een sensitiviteit van 84% voor tumoren kleiner dan 1 cm. Vergelijkende studies met MRI zijn nog schaars en veelal retrospectief, echter wijzen op een vergelijkbare sensitiviteit van MBI en MRI, zowel voor invasief carcinoom NST (voorheen invasief ductaal carcinoom) als infiltrerend lobulair carcinoom, waarbij MBI mogelijk zelfs het voordeel heeft van een hogere specificiteit [Johnson 2014, Kim 2012, Killelea 2009, Brem 2009, Brem 2007]. MBI heeft zowel diagnostische waarde in de preoperatieve setting ter uitsluiting van multifocaliteit en beoordeling van de uitgebreidheid van de tumor [O'Connor 2012, Zhou 2009, Spanu 2009] als voor het oplossen van klinische problemen [Weigert 2012]. Er zijn aanwijzingen dat MRI beter is in het detecteren van DCIS, alhoewel de verschillen klein zijn [Kim 2014, Keto 2012]. In de neoadjuvante setting kan MBI ingezet worden voor respons monitoring voor het vaststellen van het tumorresidu; de beschikbare resultaten suggereren dat MBI het daarbij beter doet bij tumoren van het lumbinale en HER2 subtype dan MRI [Lee 2014].

Aanvullende voordelen van MBI zijn dat het onderzoek makkelijker en sneller te interpreteren is en aanzienlijk goedkoper is dan een MRI. MBI geeft daarentegen nauwelijks morfologische informatie. Een ander nadeel van MBI is de stralenbelasting. Bij MBI wordt momenteel een vergelijkbare radionuclideactiviteit gehanteerd als bij de nucleaire diagnostiek van hart- en bijschildklierafwijkingen. Dit geeft een stralenbelasting van ongeveer 5 mSv, verdeeld over het lichaam, wat maakt dat MBI op dit moment (nog) niet geschikt is voor screeningsdoeleinden. De stralenbelasting van mammografie is weliswaar 10x lager, echter deze is volledig geconcentreerd op de borsten; de stralenbelasting van MBI op de borsten zelf is juist significant lager dan van mammografie.

MBI is een nieuwe techniek, waarvan de plaats in de dagelijkse praktijk nog nader bepaald moet worden [van Loevezijn 2016]. MBI is in Nederland in drie ziekenhuizen beschikbaar. Buiten Europa heeft MBI zich inmiddels ontwikkeld tot een gestandaardiseerde diagnostische modaliteit. De keuze voor de techniek hangt af van de lokaal beschikbare apparatuur, capaciteit en expertise.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Ductoscopie

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Benigne en borderline maligne tumoren

Deze module bestaat uit een submodule.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Fibroadenoom

Aanbeveling

Éénmalige follow-up na 6 maanden van solide borsttumoren is voldoende bij het aanwezig zijn van alle volgende criteria:

- Jonger dan 25 jaar,
- Massa < 3cm in maximale doorsnede
- Geen verhoogd risico op het krijgen van borstkanker (bijvoorbeeld BRCA-gendragerschap),
- Massa die minder dan 0,5 cm in maximale diameter groeit in 6 maanden, en hoeft derhalve niet meer te worden vervolgd.
- Benigne echografische kenmerken (zie tabel 1)

Overwegingen

Chirurgische excisie is een ingrijpende methode om een onderliggende maligniteit uit te sluiten. Een cytologische of histologische biopsie heeft een uitstekende diagnostische nauwkeurigheid, wordt goed verdragen door de meeste patiënten en is goedkoper. Daarbij is de transformatie van een histologisch bewezen fibroadenoom naar borstkanker een zeldzaamheid (incidentie 0,002-0,013%) [Greenberg 1998].

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>Het fibroadenoom is de meest voorkomende oorzaak van palpabele afwijkingen in de borsten van jonge vrouwen, met name onder de leeftijd van 30 jaar</p> <p><i>C Feig 2005, Courtillot 2005</i></p>
Niveau 3	<p>De betrouwbaarheid van de echografie bij de diagnose van het fibroadenoom, dat aan alle typische kenmerken voldoet is zeer hoog.</p> <p><i>B Skaane 1998</i></p>
Niveau 3	<p>Fibroadenomen kunnen fluctueren in grootte. Een groottetoename tot 1 cm van alle 3 dimensies over een periode van 6 maanden is niet verontrustend.</p> <p><i>A2 Gordon 2003</i></p>

Niveau 3	<p>Bij een fibroadenoom met een grootte van meer dan 3 cm of bij de aanwezigheid van cysteuze partijen kan een phyllodestumor niet worden uitgesloten en is een histologische biopsie noodzakelijk</p> <p><i>C Liberman 1996, Yilmaz 2002</i></p>
----------	---

Samenvatting literatuur

Fibroadenomen zijn benigne neoplasma van de borst, die bestaan uit een epitheliale en een stromale component, waarbij het histologische fenotype afhankelijk is van de overheersende component. Het fibroadenoom is de meest voorkomende oorzaak van palpabele afwijkingen in de borsten van jonge vrouwen, met name onder de leeftijd van 30 jaar [Feig 2005, Courtillot 2005]. Fibroadenomen zijn kleine, solide, niet-maligne massa's die zich over het algemeen presenteren als een pijnloze, vast aanvoelende, maar mobiele zwelling in de borst. Naast fibroadenomen zijn Phyllodes tumoren ook massa's die worden gekenmerkt door een epitheliale en stromale component. Phyllodes tumoren zijn zeldzame aandoeningen die ook bij jonge vrouwen kunnen voorkomen. Zij kunnen in tegenstelling tot fibroadenomen snel groeien en grote afmetingen aannemen. Gebaseerd op hun microscopische kenmerken kunnen zij worden geclassificeerd als benigne, maligne, of 'borderline' maligne. Andere differentiaaldiagnostische overwegingen bij solide, scherp afgrensbare borsttumoren zijn onder andere hamartoom, pseudoangiomateuze stromahyperplasie, scleroserende adenositis, tubulair adenoom, adenomyo-epitheliom, myofibroblastoom en medullaire borstkanker. Met beeldvorming kan geen onderscheid worden gemaakt tussen deze verschillende entiteiten [Yilmaz 2002, Liberman 1996]. Liberman toonde bovendien aan in hun studie van 51 Phyllodes tumoren bij 46 vrouwen dat enkel de grootte van de massa een betrouwbare indicator was, waarbij de kans op maligniteit toenam bij Phyllodes tumoren groter dan 3 cm.

In 1998 werden in een studie door Skaane de echografische kenmerken van 336 borsttumoren vastgelegd (142 fibroadenomen, 194 invasieve ductaal carcinomen, waarbij de diagnoses histologisch werden bevestigd). Irregulaire contouren en vormen, extensieve hypo-echogeniteit, akoestische schaduwen, echogene halo's en distorsie van het omgevende weefsel waren bevindingen met een hoge voorspellende waarde voor maligniteit. De echotextuur van de massa was van weinig waarde in de differentiatie tussen benigne en maligne laesies. Een dun echogeen pseudokapsel was daarentegen de meest belangrijke bevinding voor het aantonen van benigne massa's.

Een overzicht van de echografische criteria voor benigne, solide borsttumoren met bijbehorende OR voor maligniteit volgens Skaane wordt gegeven in Tabel 1. Door het strikt toepassen van de echografische criteria en door de echografische kenmerken met elkaar te combineren, bereikten de auteurs een negatieve voorspellende waarde van 100% bij palpabele en 96% bij niet-palpabele tumoren. Zij concludeerden derhalve dat vrijwel alle benigne laesies met een hoge betrouwbaarheid door middel van adequate echografie konden worden gedegradeerd tot BI-RADS 3-laesies (kans op maligniteit <2%, dat wil zeggen korte termijn follow-up, bijvoorbeeld na 6 maanden, kan veilig overwogen worden), en dat veel biopsies hierdoor konden worden voorkomen.

Skaane toonde echter ook aan dat er een aanzienlijke overlap was in de echografische kenmerken tussen benigne en maligne afwijkingen. Bovendien is echografie een sterk operatorafhankelijke beeldvormingsmodaliteit, waardoor de interpretatie kan variëren van onderzoeker tot onderzoeker. Daarbij dient men zich te realiseren dat de incidentie van borstkanker bij jonge vrouwen laag is; slechts 0,39% van de borstkankers treedt op bij een vrouw jonger dan 30 jaar (0,04% van de borstkankers treedt op bij vrouwen jonger dan 25 jaar) [Maxwell 2010]. Bovendien werd aangetoond in een studie door Veltman (2008) dat de morfologie van maligne laesies bij BRCA-genmutatiedraagsters veel overeenkomsten vertoont met benigne laesies, met name op het gebied van de (scherpe) begrenzing en de (ronde) contour. In deze studie werden uiteindelijk de tumorkarakteristieken van 35 BRCA-genmutatiedraagsters vergeleken met de tumorkarakteristieken van 206 borsttumoren (aangetoond bij niet-BRCA-genmutatiedraagsters).

In de studie van Skaane werd niet onderzocht wat het optimale follow-upinterval behoorde te zijn en welke veranderingen in de massa's nog verantwoord werden geacht. In een studie van Gordon (2003) werden 1.070 vrouwen gedurende 3 jaar gevolgd vanwege benigne solide borsttumoren. Deze tumoren werden halfjaarlijks met echografie gecontroleerd, waarbij de afmetingen en het volume van de massa werden gemeten. Zij concludeerden dat een groei van de maximale diameter van 20% nog juist acceptabel was en geen interventie behoefde. Er is echter zeer weinig literatuur beschikbaar over de juiste duur van de follow-upperiode en de afkapwaarden van groei die men nog mag accepteren. In een beschouwende review van Greenberg (1998) werd (rekening houdend met de incidentie van borstkanker bij vrouwen jonger dan 35 jaar) geadviseerd om halfjaarlijkse echografische controle uit te voeren tot de leeftijd van 35 jaar. Wanneer de massa dan nog zichtbaar is, adviseerden zij zelfs chirurgische excisie van de massa. Chirurgische excisie werd ook geadviseerd voor groeiende massa's, al werden geen duidelijke afkapwaarden voor de groei weergegeven. Wanneer de massa in regressie was, adviseerden de auteurs halfjaarlijkse follow-up totdat de massa was verdwenen.

Bovenstaande, op beperkt wetenschappelijk bewijs gebaseerde aanpak leidt echter tot een groot aantal periodieke controles bij jonge vrouwen, met de daarbij behorende ongerustheid die hiermee geassocieerd is. De commissie acht dit onwenselijk en adviseert daarom een eenmalige controle van de massa te verrichten en hierbij een groei van meer dan 0,5 cm in maximale diameter binnen 6 maanden aan te houden als grenswaarde. Indien de groei meer uitgesproken is, wordt de massa's geclassificeerd als minimaal BIRADS 4.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Siliconenprothesen

Screening en diagnostiek bij siliconenprothesen wordt in de module screening besproken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Pathologie

Aanbeveling

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 of 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)

TNM 8 (UICC)

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Preoperatieve cytologische diagnostiek

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	<p>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.</p> <p>C Willems 2012 Ljung 2001</p>
----------	--

Samenvatting literatuur

Cytologische dunne naald diagnostiek

Cytologische dunne naald diagnostiek onder palpatie of onder echogeïde van afwijkingen die zich bij beeldvorming presenteren als een massa kent een hoge sensitiviteit en specificiteit, vergelijkbaar met die van het histologisch biot., 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 biotpen 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 cyto-patholoog 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Preoperatieve histologische diagnostiek

Aanbeveling

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 (intraepitheliale 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 minimumaantal van 5 biopten geadviseerd;
- bij echogeleide 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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>Het percentage fout-negatieve resultaten van histologische echogeleide naaldbiopten bedraagt bij 5 biopten gemiddeld 4%. De betrouwbaarheid is vergelijkbaar met een diagnostische excisiebiopsie</p> <p>A2 Fajardo 2004 C Helbich 2004, Youk 2007</p>
Niveau 1	<p>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.</p> <p>A2 Verkooijen 2002, Fajardo 2004 C Helbich 2004</p>
Niveau 1	<p>Stereotactische en echogeleide histologische biopsieën hebben bijna dezelfde accuratesse als open chirurgische biopsie. Ze hebben een lagere complicatiekans.</p> <p>A1 Bruening 2010</p>
Niveau 1	<p>In de populatie patiënten met middels screening gevonden (niet-palpabele) afwijkingen die in aanmerking komen voor stereotactische punctie leidt het gebruik van vacuum-assisted biopsie-apparatuur tot een lagere underestimate rate en minder gemiste afwijkingen.</p> <p>A1 Fahrbach 2006 B Jackman 2009</p>
Niveau 2	<p>MRI-geleide biopsieën (dikke naald en vacuum-assisted) hebben een succespercentage van 87,2-100%. Het aantal foutnegatieven bedraagt 2-7%.</p> <p>A2 Perlet 2006 B Han 2008, Li 2009, Malhaire 2010, Peters 2009</p>

Samenvatting literatuur

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 echogeleide 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 biopteren 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 biopten 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 gepositioneerd kan worden of dat deze de (kleine) laesie vooruit duwt. Fishman (2003) nam bij 73 solide tumoren 4 echogeleide 14G biopten per tumor: 1 biopt

was in 70% diagnostisch, 2 bipten in 92%, 3 bipten in 96% en 4 bipten 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 vacuum-assisted biopsie-apparatuur

Met de vacuum-assisted biopsie-apparatuur kunnen in hoog tempo meerdere bipten worden verkregen, met naalden van 10-11G. De bipten zijn dankzij een vacuümsysteem groter in omvang en worden semi-automatisch verkregen. Hierdoor kan het aantal bipten 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 vacuum-assisted biopsie en de conventionele naaldbiopsie vielen de volgende verschillen op: Het aantal bipten was gemiddeld 13,3 (range 10-17) in de studies met vacuum-assisted biopsie-apparatuur en 6,6 (range 5-10) bij de conventionele naaldbiopsie. Het aantal mislukte procedures was bij de vacuum-assisted biopsie-apparatuur lager (1,5% vs 5,7%) en ook het aantal niet-diagnostische bipten 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 bipten werden genomen per vacuum-

assisted procedure bij 2.874 laesies, werd toch nog eenmaal 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Beleid bij vrouwen bij wie een benigne afwijking is vastgesteld?

Aanbeveling

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;
- adenositis;
- 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;
- phyllodes tumor.

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

- het aantal biopten 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.

Onderbouwing

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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 biopten 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 biopten waarin zich microcalcificaties bevonden slechts in 1% gemist, bij biopten 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 biopten. 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 biopten mogelijk; ook bij gebruik van deze biopten dient het beleid daarom vastgesteld te worden na multidisciplinair overleg. Representativiteit van histologische biopten 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 naaldbiopt 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 biopt, 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 biopten waarbij alle

microcalcificaties waren verwijderd, was de underestimate 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 underestimate rate 4%. Bij meer dan 2 foci en incomplete verwijdering bedroeg de underestimate rate 38%. Als sprake was van 4 foci of meer, werd een underestimate rate van 87% beschreven.

- *Cylindercellaesies*

Deze laesies kunnen worden aangetroffen in biopsien 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. Cylinder cel laesies met architecturale atypie (micropapillen, cribriformiteit) worden geclassificeerd als ADH.

- *Ductaal Carcinoom in situ*

DCIS is een niet obligate precursor van invasieve borstkanker. De underestimate 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 toevalsbevindingen 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 multiële papillomen of atypische papillomatose is sprake van een toegenomen frequentie ADH en maligniteit. De frequenties zijn hoger bij multiële papillomen en atypische papillomatose. Het risico bij een solitair papilloom kan worden onderschat omdat de core biopsen 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 biopten 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 biopten (12 biopten 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 phylloides tumor. 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 phyllodes tumor bestaat uit een ruime excisie, omdat recidieven vaak maligne zijn [Telli, 2007].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Bewerking en verslaglegging resectiepreparaat borst en oksel

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Bewerking borstpreparaat

Voor het uittrekken 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Bepalen van de pT en de tumorgraad

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Samenvatting literatuur

Tumordiameter

Tumoren worden gestadiëerd volgens de TNM classificatie, 8e editie (zie laatste modules). 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 conflueren. 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 mm². 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 ²
	2 = 8 t/m 12 mitoses per 2 mm ²
	3 = 13 of meer mitoses per 2 mm ²

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 biopten 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Snijvlakonderzoek bij borstsparende therapie

Aanbeveling

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 (≤ 4 mm) in een geïnk vlak reikt.

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

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

De 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 uitgebreidheid 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 (≤ 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 wijde van de vrije marge [Silverstein, 1999].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 scores.

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 scores

- 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 scoringssysteem (ASCO/CAP) ontwikkeld dat de kleuring categoriseert als 0, 1+, 2+ of 3+; dit systeem 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Stadiëring d.m.v. SWK-procedure en/of OKD

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 lymfafvoer 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 overlangs 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 convoluutvorming
- 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Minimale criteria voor de diagnose DCIS - dd. invasief carcinoom

Aanbeveling

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 biopt 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").

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 cilindercellaesies van goed gedifferentieerd DCIS te onderscheiden [van de Vijver, 2003]. Vooral cilindercellaesies met atypie in een naaldbiopt 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 geëxcideerd goed gedifferentieerde 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 interobservatievariatie beschreven of een bepaalde laesie wel of niet geclassificeerd kan worden als ADH. Zie ook beleid bij benigne afwijkingen.

In een histologisch biopt 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 biopt 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 haard met de gebruikelijke morfologie van invasief carcinoom
- de haard 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Beoordeling na neoadjuvante chemo- of endocriene therapie

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 lymflief.
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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Behandeling DCIS

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 (NKR cijfers).

Lobulair carcinoom in situ (LCIS) wordt incidenteel in ongeveer in 4% van de biopten 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].

Niet behandelen

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

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].

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Groen EJ, Elshof LE, Visser LL, Rutgers EJT, Winter-Warnars HAO, Lips EH, Wesseling J. Finding the balance between over- and under-treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast*. 2017 Feb;31:274-283. doi: 10.1016/j.breast.2016.09.001. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27671693.
- 2 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22019144; PMCID: PMC3254252.
- 3 - Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Gu S, Fong C, Tuck A, Youngson B, Miller N, Done SJ, Chang MC, Sengupta S, Elavathil L, Jani PA, Bonin M, Lalani N, Paszat L. Omitting radiation therapy after lumpectomy for pure DCIS does not reduce the risk of salvage mastectomy. *Breast*. 2018 Feb;37:181-186. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.002. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781102.
- 4 - Sanders ME, Schuyler PA, Dupont WD, Page DL. The natural history of low-grade ductal carcinoma in situ of the breast in

women treated by biopsy only revealed over 30 years of long-term follow-up. Cancer. 2005 Jun 15;103(12):2481-4. doi: 10.1002/cncr.21069. PMID: 15884091.

5 - Welch HG, Black WC. Using autopsy series to estimate the disease "reservoir" for ductal carcinoma in situ of the breast: how much more breast cancer can we find? Ann Intern Med. 1997 Dec 1;127(11):1023-8. doi: 10.7326/0003-4819-127-11-199712010-00014. PMID: 9412284.

Borstkanker - Chirurgie

Aanbeveling

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

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

Er zijn geen conclusies beschreven

Samenvatting literatuur

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - SWK-biopsie

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Een SWK-biopsie is geïndiceerd indien er een verdenking is op invasief carcinoom. Indien tumorbiopten 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 tumorbiopt 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 biopt-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 geduid [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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Radiotherapie

Aanbeveling

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

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

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 2011]. 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 [Narod 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 [Narod 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. Voor de actuele protocollen, zie het [document werkgroep hypofractionering LPRM](#).

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 ≥ 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Correa C, Harris EE, Leonardi MC, Smith BD, Taghian AG, Thompson AM, White J, Harris JR. Accelerated Partial Breast Irradiation: Executive summary for the update of an ASTRO Evidence-Based Consensus Statement. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Mar-Apr;7(2):73-79. doi: 10.1016/j.prro.2016.09.007. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27866865.
- 2 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61629-2. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22019144; PMCID: PMC3254252.
- 3 - Elshof LE, Schaapveld M, Schmidt MK, Rutgers EJ, van Leeuwen FE, Wesseling J. Subsequent risk of ipsilateral and contralateral invasive breast cancer after treatment for ductal carcinoma in situ: incidence and the effect of radiotherapy in a population-based cohort of 10,090 women. *Breast Cancer Res Treat*. 2016 Oct;159(3):553-63. doi: 10.1007/s10549-016-3973-y. Epub 2016 Sep 8. Erratum in: *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jan;161(2):389-390. PMID: 27624164; PMCID: PMC5021731.
- 4 - Hughes KS, Schnaper LA. Can older women with early breast cancer avoid radiation? *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):235-7. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70014-8. Epub 2015 Jan 28. PMID: 25637341.
- 5 - McCormick B, Winter K, Hudis C, Kuerer HM, Rakovitch E, Smith BL, Sneige N, Moughan J, Shah A, Germain I, Hartford AC, Rashtian A, Walker EM, Yuen A, Strom EA, Wilcox JL, Vallow LA, Small W Jr, Pu AT, Kerlin K, White J. RTOG 9804: a prospective randomized trial for good-risk ductal carcinoma in situ comparing radiotherapy with observation. *J Clin Oncol*. 2015 Mar 1;33(7):709-15. doi: 10.1200/JCO.2014.57.9029. Epub 2015 Jan 20. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2934. PMID: 25605856; PMCID: PMC4334775.
- 6 - Moran MS, Zhao Y, Ma S, Kirova Y, Fourquet A, Chen P, Hoffman K, Hunt K, Wong J, Halasz LM, Freedman G, Prosnitz R Jr, Yassa M, Nguyen DHA, Hijal T, Haffty BG, Wai ES, Truong PT. Association of Radiotherapy Boost for Ductal Carcinoma In Situ With Local Control After Whole-Breast Radiotherapy. *JAMA Oncol*. 2017 Aug 1;3(8):1060-1068. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6948. PMID: 28358936; PMCID: PMC5824216.
- 7 - Narod SA, Iqbal J, Giannakeas V, Sopik V, Sun P. Breast Cancer Mortality After a Diagnosis of Ductal Carcinoma In Situ. *JAMA Oncol*. 2015 Oct;1(7):888-96. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2510. PMID: 26291673.
- 8 - Rakovitch E, Nofech-Mozes S, Hanna W, Sutradhar R, Gu S, Fong C, Tuck A, Youngson B, Miller N, Done SJ, Chang MC, Sengupta S, Elavathil L, Jani PA, Bonin M, Lalani N, Paszat L. Omitting radiation therapy after lumpectomy for pure DCIS does not reduce the risk of salvage mastectomy. *Breast*. 2018 Feb;37:181-186. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.002. Epub 2017 Aug 3. PMID: 28781102.
- 9 - Sagara Y, Freedman RA, Vaz-Luis I, Mallory MA, Wong SM, Aydogan F, DeSantis S, Barry WT, Golshan M. Patient Prognostic Score and Associations With Survival Improvement Offered by Radiotherapy After Breast-Conserving Surgery for Ductal Carcinoma In Situ: A Population-Based Longitudinal Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2016 Apr 10;34(11):1190-6. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1869. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26834064; PMCID: PMC4872326.
- 10 - Smith BD, Haffty BG, Buchholz TA, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Gross CP. Effectiveness of radiation therapy in older women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Sep 20;98(18):1302-10. doi: 10.1093/jnci/djj359. PMID: 16985249.
- 11 - Solin LJ, Gray R, Hughes LL, Wood WC, Lowen MA, Badve SS, Baehner FL, Ingle JN, Perez EA, Recht A, Sparano JA, Davidson NE. Surgical Excision Without Radiation for Ductal Carcinoma in Situ of the Breast: 12-Year Results From the ECOG-ACRIN E5194 Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 20;33(33):3938-44. doi: 10.1200/JCO.2015.60.8588. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26371148; PMCID: PMC4652014.
- 12 - Qian GW, Ni XJ, Wang Z, Jiang YZ, Yu KD, Shao ZM. Effect of radiotherapy on survival of women with locally excised ductal carcinoma in situ of the breast: a Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based analysis. *Onco Targets Ther*. 2015 Jun 10;8:1407-18. doi: 10.2147/OTT.S82087. PMID: 26089689; PMCID: PMC4467663.
- 13 - Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 1994 Apr;12(4):653-60. doi: 10.1200/JCO.1994.12.4.653. PMID: 8151313.

- 14 - Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, Yao X, Bossuyt V, Harigopal M, Lannin DR, Pusztai L, Horowitz NR. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):503-10. doi: 10.1056/NEJMoa1504473. Epub 2015 May 30. PMID: 26028131; PMCID: PMC5584380.
- 15 - Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):578-82. doi: 10.1016/j.ejso.2008.09.005. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18938055.
- 16 - Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779963; PMCID: PMC5594247.
- 17 - Haloua MH, Volders JH, Krekel NM, Lopes Cardozo AM, de Roos WK, de Widt-Levert LM, van der Veen H, Rijna H, Bergers E, Jóźwiak K, Meijer S, van den Tol P. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves Cosmetic Outcomes and Patient Satisfaction: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (COBALT). *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):30-7. doi: 10.1245/s10434-015-4906-4. PMID: 26486999; PMCID: PMC4695494.
- 18 - Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCreedy DR, Tuttle TM, Vapiwala N, Solin LJ. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 10;32(5):392-401. doi: 10.1200/JCO.2013.52.7515. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24395846.
- 19 - Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, Muller S, van der Veen H, Bergers E, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):48-54. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70527-2. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218662.
- 20 - Mukesh M, Harris E, Jena R, Evans P, Coles C. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):1-10. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.025. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22682540.
- 21 - Pan H, Wu N, Ding H, Ding Q, Dai J, Ling L, Chen L, Zha X, Liu X, Zhou W, Wang S. Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e74028. doi: 10.1371/journal.pone.0074028. PMID: 24073200; PMCID: PMC3779206.
- 22 - Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR, Schnitt SJ. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1668-75. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1668. PMID: 10764427.

Borstkanker - Endocriene therapie

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Behandeling invasief carcinoom

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.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Risicoprofilering

Het doel van adjuvante systemische behandeling is om metastasering op afstand te voorkomen. Een goede selectie van patiënten die baat kunnen hebben van de 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. Doel hiervan is patiënten met een slechte(re) prognose en dus een hoger risico op recidief en ziekte-gerelateerde sterfte te selecteren. Als een behandeling voor alle risicogroepen eenzelfde procentuele reductie in recidief en sterfte heeft, dan is de winst in ziektevrije en totale overleving in absolute zin immers groter bij een hoog risico. De identificatie van patiënten met een goede prognose die geen adjuvante systemische behandeling nodig hebben, impliceert echter nog niet dat alle patiënten met een slechtere prognose baat zullen hebben van behandeling. Prognostische factoren zeggen iets over de uitkomst van ziekte die niet behandeld wordt ('Who needs therapy?'). Predictieve factoren hangen samen met de kans dat een ziekte op een behandeling respondeert ('Who will benefit?').

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Prognostische factoren

De klassieke prognostische factoren bij borstkanker zijn patiëntgebonden factoren zoals de leeftijd en het niveau van functioneren (de performance status) en tumorgerelateerde factoren zoals tumorgrootte, lymfklierstatus, hormoonreceptorstatus, HER2-status en tumorgradering. Ook de proliferatie-index kan als prognostische factor gebruikt worden. De Ki67/MIB1 index is een immunohistochemische proliferatie variabele, waarbij een hoge Ki67 waarde correleert met een slechtere prognose [Yerushalmi 2010, Azambuja 2007]. Er is echter discussie over de juiste gestandaardiseerde bepalingmethode en de afkapwaardes voor goede en slechte prognose [Penault-Llorca 2017]. In de richtlijnen van de European Group on Tumor Markers (EGTM) heeft Ki67 een niveau IB aanbeveling [Duffy 2017]. Van kenmerken van de histologische graad heeft alleen de MAI (Mitotic Activity Index) een aangetoonde prognostische waarde [Abdel-Fatah 2010, Genestie 1998, Le Doussal 1989]. De MAI is in verschillende prospectieve Nederlandse studies voor een aantal subgroepen gevalideerd [Baak 2005, Baak 2007, Baak 2008, Baak 2010, Jobsen 2015]. De urokinase plasminogeen activator (uPA) en de remmer PAI-1 als gevalideerde prognostische markers voor borstkanker worden besproken in de module pathologie [Duffy 2017].

Micrometastasen en geïsoleerde tumorcellen in de SWK

De aanwezigheid van een (macro) kliermetastase is een sterke negatieve prognostische factor. De aanwezigheid van een micrometastase (<2mm, pN1mi) heeft een slechtere uitkomst dan een klier negatieve status (pN0). In een cohortstudie van 3.369 patiënten was na 5 jaar de borstkanker-specifieke overleving 79,6% bij patiënten met pN1mi vs. 87,1% bij patiënten met pN0 ziekte [Anderson 2010]. Deze studie toonde geen slechtere overleving bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen in een lymfklier (pN0(i+)). In de NSABP B32 studie werd bij 15,9% van 3.887 patiënten een micrometastase (4,4%) of geïsoleerde tumorcellen (11,1%) in de SWK gevonden [Weaver 2011]. Na 5 jaar bedroeg de ziektevrije overleving 86,4% bij occulte lymfkliermetastasen vs. 89,2% bij pN0 ziekte (HR 1,31; 95%CI 1,07-1,60). De 5-jaars metastasevrije overleving bedroeg respectievelijk 89,7% vs. 92,5% (HR 1,30; 95%CI 1,02-1,66).

In een Nederlandse studie van de Boer (2009) werden 995 patiënten met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen die adjuvante systemische behandeling (endocriene therapie en/of chemotherapie) ondergingen vergeleken met 856 patiënten uit 2000-2001 met micrometastasen of geïsoleerde tumorcellen die geen adjuvante behandeling hadden gekregen. In deze retrospectieve, niet-gerandomiseerde studie werd zowel bij patiënten met micrometastasen als bij patiënten met geïsoleerde tumorcellen een verhoogde ziektevrije 5-jaars overleving vastgesteld na adjuvante systemische behandeling (gecorrigeerde HR respectievelijk: 0,50; 95%CI 0,35-0,72 en 0,66; 95%CI 0,46-0,95). Daarbij dient vermeld te worden dat het hier een gecombineerd eindpunt betrof van lokale-, regionale- en afstandsrecidieven. Een studie met gegevens uit de Nederlandse Kankerregistratie van 18.370 patiënten uit 2003-2006 toonde geen slechtere prognose voor geïsoleerde tumorcellen (HR 1,12; 95%CI 0,87-1,43) [van der Heiden 2013]. In deze studie hadden patiënten met micrometastasen een slechtere prognose (HR 1,38; 95%CI 1,13-1,69).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Classificatiesystemen

Verskillende classificatiesystemen gebruiken de klassieke risicofactoren om de kans op metastasering en sterfte van individuele patiënten met borstkanker in te schatten. De voornaamste zijn *Adjuvant!* (www.newadjuvant.com) en PREDICT (www.predict.nhs.uk). Daarnaast bestaan de Nottingham Prognostic Index (NPI) [Galea 1992] en de St. Gallen classificatie [Goldhirsch 2009].

Adjuvant! is al lange tijd niet bruikbaar (offline) vanwege een toegezegde update met toevoeging van de HER2 status als prognostische factor. Naar verwachting komt de update als Newadjuvant online. *Adjuvant!* biedt als enige classificatieschema de mogelijkheid om bij de predictie rekening te houden met de aanwezigheid van co-morbiditeit ten tijde van diagnose. In *Adjuvant!* wordt per patiënt een schatting gemaakt van de afname van de sterftetekans 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). Het is een hulpmiddel bij de gedeelde besluitvorming met de patiënt.

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 betrouwbaar, met uitzondering voor vrouwen jonger dan 35 jaar, waar *Adjuvant!* de absolute borstkankergerelateerde sterftetekans 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-jaars totale overleving en specifieke overleving met *Adjuvant!* betrouwbaar, met uitzondering van een te lage inschatting van de sterftetekans met 4% voor patiënten jonger dan 40 jaar, ondanks eerdere aanpassing op basis van het Canadese onderzoek [Mook 2009]. In een groep van 2.012 Nederlandse patiënten van 65 jaar en ouder gaf *Adjuvant!* een onjuiste voorspelling van de totale overleving, maar in deze studie waren gegevens van borstkankergerelateerde sterfte niet aanwezig [de Glas 2014]. In een Belgische en Italiaanse serie met 1.283 patiënten gaf *Adjuvant!* bij patiënten ouder dan 55 jaar een onderschatting van 7,2% voor de 10-jaars overleving en een onderschatting van 3,3% voor de 10-jaars DFS [Lambertini 2016].

Het model van PREDICT is ontwikkeld met gegevens van de Engelse kankerregistratie van 5.694 patiënten uit de periode 1999-2003. In een herziene versie (PREDICT 2.0) zijn HER2-status en Ki67 als prognostische factoren toegevoegd, en de predicties zijn gevalideerd in een groep van 1.653 patiënten uit Brits Columbia [Wishart 2012]. In een serie van 2.710 patiënten met borstkanker ouder dan 50 jaar gaf PREDICT een onderschatting van de totale sterfte bij de goede prognosegroep, en een overschatting hiervan bij de slechte prognosegroep. PREDICT resulteerde tevens in een overschatting van borstkanker-specifieke sterfte van 3,2% bij diverse subgroepen [Engelhardt 2017]. Validatie van PREDICT 2.0 bij Nederlandse patiënten die in 2005 gediagnosticeerd waren met borstkanker liet een overschatting van 10 jaars overleving zien bij patiënten ouder dan 75 jaar en een onderschatting bij pT3 tumoren en bij patiënten die zowel endocriene therapie als adjuvante chemotherapie kregen [van Maaren 2017].

De NPI is een in 1982 ontwikkelde calculator gebaseerd op tumorgrootte, aantal positieve lymfklieren en de tumorgraad [Haybitttle 1982]. De NPI onderschatte de 10-jaars overleving en DFS in een serie van 1.283 patiënten [Lambertini 2016]. Varianten van de NPI als 'NPI Plus' of de 'modified NPI' zijn combinaties van de NPI met moleculaire kenmerken en zijn ontworpen om de NPI als classificatiesysteem te verbeteren [Rakha 2014, Green 2016]. Verbetering van de prognostische waarde van de NPI door deze toevoegingen zijn nog niet gevalideerd.

In de St. Gallen classificatie uit 2009 werd 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 om een schatting te maken naar een laag, gemiddeld of hoog risico. Latere St. Gallen consensus meetings hebben de indicatie voor adjuvante chemotherapie gerelateerd aan een luminal A of luminal B subtype, waarbij het gebruik van een genexpressieprofiel overwogen kon worden [Goldhirsch 2015]. Vijf verschillende subtypes werden relevant geacht voor de inschatting van prognose [Vasconcelos 2016].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Genexpressie profielen

Deze module is in revisie. In overleg met de autoriserende partijen is besloten de module in te trekken totdat de nieuwe module gepubliceerd wordt.

Borstkanker - Primair chirurgische behandeling

Borstsparende operatie 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 een borstsparende operatie. 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Disseminatie onderzoek

Aanbeveling

Bij cT1-2N0M0 borstkanker is preoperatief disseminatieonderzoek 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).

Onderbouwing

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

Samenvatting literatuur

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Borstsparende therapie (MST)

Aanbeveling

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), of bij laag risico van de partiële borst, 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. Voor nadere specificatie, zie [document boostindicaties LPRM](#).

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 (zie [document werkgroep hypofractionering LPRM](#)):

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

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

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	De overlevingskans van borstsparende therapie bij Stadium I-II (pT1-2N0-1M0) borstkanker is ten minste vergelijkbaar met mastectomie. A1 van Maaren 2016
Niveau 2	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
Niveau 2	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
Niveau 1	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
Niveau 3	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
Niveau 2	Partiële borstbestraling leidt vooralsnog tot goede resultaten in selecte patiëntengroepen met a priori een laag risico voor lokaal recidief. B Polgar 2010, Strnad 2016, Livi 2015, Rodriguez 2013, Coles 2017, Meattini 2020

Samenvatting literatuur

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 borstconstructie [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 echogeleid 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 laagrisico patiënten is partiële borst radiotherapie (PBI) standaard behandeling
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 tumorterugkeer 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.estro.org] en ASTRO [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, $\leq 2,5$ 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 2017]. 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. Sinds 2017 wordt PBI standaard toegepast bij laagrisico patiënten sinds de publicatie van de IMPORT-Low [Coles 2017]. Alle boven beschreven studies gebruikten verschillende inclusiecriteria, verschillende technieken, en verschillende fractioneringsschema's. Voor de actuele versie, zie [document werkgroep hypofractionering LPRM](#).

Samengevat hebben meerdere studies aangetoond dat bij goede selectie van laagrisico 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast-conservation therapy. *J Clin Oncol*. 1994 Apr;12(4):653-60. doi: 10.1200/JCO.1994.12.4.653. PMID: 8151313.
- 2 - Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, Yao X, Bossuyt V, Harigopal M, Lannin DR, Pusztai L, Horowitz NR. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 6;373(6):503-10. doi: 10.1056/NEJMoa1504473. Epub 2015 May 30. PMID: 26028131; PMCID: PMC5584380.
- 3 - Coles CE, Wilson CB, Cumming J, Benson JR, Forouhi P, Wilkinson JS, Jena R, Wishart GC. Titanium clip placement to allow accurate tumour bed localisation following breast conserving surgery: audit on behalf of the IMPORT Trial Management Group. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Jun;35(6):578-82. doi: 10.1016/j.ejso.2008.09.005. Epub 2008 Oct 19. PMID: 18938055.
- 4 - Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, Bhattacharya IS, Brunt AM, Ciurlionis L, Chan C, Donovan EM, Emson MA, Harnett AN, Haviland JS, Hopwood P, Jefford ML, Kaggwa R, Sawyer EJ, Syndikus I, Tsang YM, Wheatley DA, Wilcox M, Yarnold JR, Bliss JM; IMPORT Trialists. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 9;390(10099):1048-1060. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31145-5. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28779963; PMCID: PMC5594247.
- 5 - Haloua MH, Volders JH, Krekel NM, Lopes Cardozo AM, de Roos WK, de Widt-Levert LM, van der Veen H, Rijna H, Bergers E, Jóźwiak K, Meijer S, van den Tol P. Intraoperative Ultrasound Guidance in Breast-Conserving Surgery Improves Cosmetic Outcomes and Patient Satisfaction: Results of a Multicenter Randomized Controlled Trial (COBALT). *Ann Surg Oncol*. 2016 Jan;23(1):30-7. doi: 10.1245/s10434-015-4906-4. PMID: 26486999; PMCID: PMC4695494.
- 6 - Houssami N, Turner R, Macaskill P, Turnbull LW, McCready DR, Tuttle TM, Vapiwala N, Solin LJ. An individual person data meta-analysis of preoperative magnetic resonance imaging and breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2014 Feb 10;32(5):392-401. doi: 10.1200/JCO.2013.52.7515. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24395846.
- 7 - Krekel NM, Haloua MH, Lopes Cardozo AM, de Wit RH, Bosch AM, de Widt-Levert LM, Muller S, van der Veen H, Bergers E, de Lange de Klerk ES, Meijer S, van den Tol MP. Intraoperative ultrasound guidance for palpable breast cancer excision (COBALT trial): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013 Jan;14(1):48-54. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70527-2. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218662.
- 8 - Mukesh M, Harris E, Jena R, Evans P, Coles C. Relationship between irradiated breast volume and late normal tissue complications: a systematic review. *Radiother Oncol*. 2012 Jul;104(1):1-10. doi: 10.1016/j.radonc.2012.04.025. Epub 2012 Jun 8. PMID: 22682540.
- 9 - Pan H, Wu N, Ding H, Ding Q, Dai J, Ling L, Chen L, Zha X, Liu X, Zhou W, Wang S. Intraoperative ultrasound guidance is associated with clear lumpectomy margins for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Sep 20;8(9):e74028. doi: 10.1371/journal.pone.0074028. PMID: 24073200; PMCID: PMC3779206.
- 10 - Park CC, Mitumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, Silver B, Hetelekidis S, Abner A, Harris JR, Schnitt SJ. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J Clin Oncol*. 2000 Apr;18(8):1668-75. doi: 10.1200/JCO.2000.18.8.1668. PMID: 10764427.
- 11 - Meattini I, Marrazzo L, Saieva C, Desideri I, Scotti V, Simontacchi G, Bonomo P, Greto D, Mangoni M, Scoccianti S, Lucidi S, Paoletti L, Fambrini M, Bernini M, Sanchez L, Orzalesi L, Nori J, Bianchi S, Pallotta S, Livi L. Accelerated Partial-Breast Irradiation Compared With Whole-Breast Irradiation for Early Breast Cancer: Long-Term Results of the Randomized Phase III APBI-IMRT-Florence Trial. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 10;38(35):4175-4183. doi: 10.1200/JCO.20.00650. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32840419.

Borstkanker - Mastectomie

Aanbeveling

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
- \geq 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 > 3 cm.
- 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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Ook na mastectomie voor \geqpN2, pT3N1, of cT4 borstkanker, bestaat bij vrije snijvlakken en systemische therapie een verhoogde kans op een locoregionaal recidief.</p> <p>A2 Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999</p> <p>C Recht 1999, Recht 2001, Jager 1999, Katz 2001</p>
Niveau 1	<p>Na mastectomie vermindert locoregionale radiotherapie de kans op een locoregionaal recidief met twee derde en leidt tot een verbeterde overlevingskans.</p> <p>A1 EBCTCG 2014 Whelan 2000</p> <p>A2 Ragaz 2005, Overgaard 1997, Overgaard 1999</p>

Niveau 1	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

Niveau 3	Een combinatie van diverse voorspellers voor locoregionaal recidief (≤ 40 jaar, N+ status, (lymf-)angioinvasie) geeft een verhoging van het risico op locoregionaal recidief.	
	C	Wallgren 2003, Voogd 2005, Jagsi 2005

Samenvatting literatuur

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 polibezook, 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 borstreconstructie 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 \geq 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 \leq 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Regionaal: SWK/OKD

Aanbeveling

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.

Periclavculaire 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 (≤ 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. Gedeelde 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

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

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.

Onderbouwing

	Na borstsparende behandeling, of mastectomie met radiotherapie thoraxwand	Na mastectomie zonder radiotherapie thoraxwand
pN0(i+)	Geen aanvullende regionale behandeling (SA)	
pN1mi(sn)	<p>Geen aanvullende regionale behandeling, in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie (ZA in geval van borstsparende therapie; EO in geval van mastectomie);</p> <p>In afwezigheid van adjuvante systemische therapie kan eveneens overwogen worden aanvullende regionale behandeling achterwege te laten (EO);</p> <p>Bij intermediair of hoog risico op een regionaal recidief overweeg radiotherapie level 1 en 2 (EO).</p>	<p>Overweeg aanvullende regionale behandeling achterwege te laten in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie (EO);</p> <p>In afwezigheid van adjuvante systemische therapie kan eveneens overwogen worden aanvullende regionale behandeling achterwege te laten (EO);</p> <p>Bij intermediair of hoog risico op een regionaal recidief overweeg radiotherapie level 1 en 2 (EO).</p>
pN1(sn)	<p>Er is een ongedefinieerde groep die waarschijnlijk geen aanvullende regionale behandeling nodig heeft. Vooralsnog heeft regionale behandeling (OKD of radiotherapie) de voorkeur.</p> <p>Uitgebreidheid van okselbehandeling (OKD vs. radiotherapie level 1 en 2 vs. level 1 t/m 4) is afhankelijk van het ingeschatte recidief risico (EO)</p>	Aanvullende regionale behandeling (OKD of radiotherapie) (EO) is geïndiceerd.

Conclusies

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

Samenvatting literatuur

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 schildwachtkliertbiopsie (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 geïncludeerd (1.467 patiënten, mediane follow-up 30-65 maanden) [de Kanter 2006, Heuts 2007, Torrenge 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].

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Regionaal: beleid bij positieve SWK

Aanbeveling

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.

Periclavculaire 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 (≤ 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. Gedeelde 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

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

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 Giuliano identificeerden geen risicofactoren

voor DFS.	Na borstsparende behandeling, of mastectomie met radiotherapie thoraxwand	Na mastectomie zonder radiotherapie thoraxwand
pN0(i+)	Geen aanvullende regionale behandeling (SA)	
pN1mi(sn)	<p>Geen aanvullende regionale behandeling, in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie (ZA in geval van borstsparende therapie; EO in geval van mastectomie);</p> <p>In afwezigheid van adjuvante systemische therapie kan eveneens overwogen worden aanvullende regionale behandeling achterwege te laten (EO);</p> <p>Bij intermediair of hoog risico op een regionaal recidief overweeg radiotherapie level 1 en 2 (EO).</p>	<p>Overweeg aanvullende regionale behandeling achterwege te laten in aanwezigheid van adjuvante systemische therapie (EO);</p> <p>In afwezigheid van adjuvante systemische therapie kan eveneens overwogen worden aanvullende regionale behandeling achterwege te laten (EO);</p> <p>Bij intermediair of hoog risico op een regionaal recidief overweeg radiotherapie level 1 en 2 (EO).</p>
pN1(sn)	<p>Er is een ongedefinieerde groep die waarschijnlijk geen aanvullende regionale behandeling nodig heeft. Vooralsnog heeft regionale behandeling (OKD of radiotherapie) de voorkeur.</p> <p>Uitgebreidheid van okselbehandeling (OKD vs. radiotherapie level 1 en 2 vs. level 1 t/m 4) is afhankelijk van het ingeschatte recidief risico (EO)</p>	Aanvullende regionale behandeling (OKD of radiotherapie) (EO) is geïndiceerd.

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 klier aantasting (>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 [Guiliano 2011] of hoofdzakelijk [Donker 2014, Galimberti 2013, Sola 2013] patiënten met borstsparende behandeling geïnccludeerd. 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 kapseldoorbraak 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 metastasenvrije 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.

Onderbouwing

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 ziektevrije 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 ziektevrije of totale overleving dan een okselklierdissectie.

Donker 2014

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

Samenvatting literatuur

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 blindering en ontbreken van een intention-to-treat analyse. Door afwezigheid van blindering 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% armomtrek 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 blindering 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

okselsklierdissectie) in patiënten met borstkanker en (een) positieve schildwachtlier(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 okselsklierbehandeling bij macrometastasen achterwege te laten, omdat er geen effect op overleving of ziektevrij 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Seroompunctie

Aanbeveling

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 punteren

- 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).

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 punteren 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.

Onderbouwing

Conclusies

Op basis van de literatuur kunnen geen conclusies getrokken worden.

Samenvatting literatuur

Een seroom is een na een borstamputatie en/of okselklierdissectie afgesloten holle ruimte, gevuld met sereus

vocht. Een seroom ontstaat doordat de afvoer van lymfe en wondvocht 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Radiotherapie

Aanbeveling

(Ultra)hypofractionering van de postoperatieve bestraling van de borst (geheel/partieel) of thoraxwand, alsmede de regionale klieren, kan universeel worden toegepast, zolang de tolerantie van de normale weefsels niet overschreden wordt.

Overwegingen

(Ultra)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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>(Ultra)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 bestralingsschema's.</p> <p>A1 James 2008</p> <p>A2 Bentzen 2008 (A), Bentzen 2008 (B), Hopwood 2010, Whelan 2010, Haviland 2013, Bane 2014, Brunt 2020</p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

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 2,67-2,66 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 2020 is de FAST Forward trial gepubliceerd [Brunt 2020], waaruit blijkt dat ultrahypofractionering (5 x 5,2 Gy) ten opzichte van 15 x 2,67 Gy gelijke 5-jaars lokale recidiefkans, -overleving en toxiciteit geeft; zie [document werkgroep hypofractionering LPRM](#). Sinds 2017 kan bij laagrisico patiënten partiële borstbestraling in plaats van gehele borstbestraling worden toegepast.

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.

Bij patiënten waarbij hart/long/contralaterale borstdosis te hoog is, zoals beschreven in het LIPP protocol, kan er een indicatie zijn voor radiotherapie met protonen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bane AL, Whelan TJ, Pond GR, Parpia S, Gohla G, Fyles AW, Pignol JP, Pritchard KI, Chambers S, Levine MN. Tumor factors predictive of response to hypofractionated radiotherapy in a randomized trial following breast conserving therapy. *Ann Oncol*. 2014 May;25(5):992-8. doi: 10.1093/annonc/mdu090. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24562444.
- 2 - Haviland JS, Yarnold JR, Bentzen SM. Hypofractionated radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1843; author reply 1843-4. doi: 10.1056/NEJMc1002798. PMID: 20463347.
- 3 - Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, Sydenham MA, Alhasso A, Bloomfield DJ, Chan C, Churn M, Cleator S, Coles CE, Goodman A, Harnett A, Hopwood P, Kirby AM, Kirwan CC, Morris C, Nabi Z, Sawyer E, Somaiah N, Stones L, Syndikus I, Bliss JM, Yarnold JR; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1613-1626. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32580883; PMCID: PMC7262592.
- 4 - Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, Shelley W, Grimard L, Bowen J, Lukka H, Perera F, Fyles A, Schneider K, Gulavita S, Freeman C. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010 Feb 11;362(6):513-20. doi: 10.1056/NEJMoA0906260. PMID: 20147717.

Directe reconstructie en radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is het effect van een directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie op postoperatieve complicaties en patiëntgerapporteerde uitkomsten in vergelijking met een directe implantaat reconstructie gevolgd door radiotherapie?

Aanbeveling

Informeer de patiënt over de korte termijn complicaties van een directe autologe en implant reconstructie in het geval van een bestralingsindicatie en weeg dit af tegen de lange termijns uitkomsten. Betrek hierin ook consequenties voor patiënt gerapporteerde uitkomstmaten, ligduur en herstelduur. Bij de keuze directe autologe reconstructie versus implant reconstructie, moeten ook de voor- en nadelen van de optie uitgestelde reconstructie besproken worden (zie [module Uitgestelde borstreconstructie en radiotherapie](#)).

Deze uitkomsten en expertise zullen per centrum kunnen verschillen; indien de keuze van patiënt niet uitgevoerd kan worden in het behandelend centrum dient verwijzing naar een ander centrum besproken te worden.

De volgende keuzehulpen zijn beschikbaar om de mogelijkheden te vergelijken:

- [Keuzehulp Borstreconstructie PATIENT+ | Borstkankervereniging Nederland](#)
- [Keuzehulp Borstreconstructie ZorgKeuzeLab | Borstkankervereniging Nederland](#)

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep heeft een literatuurstudie verricht naar de uitkomsten van directe autologe reconstructie gevolgd door radiotherapie in vergelijking met directe implantaat reconstructie gevolgd door radiotherapie. Op basis van de geselecteerde literatuur lijkt de postoperatieve complicatiekans na een directe autologe reconstructie gevolgd door bestraling lager dan na een directe implantaat reconstructie gevolgd door bestraling. De bewijskracht werd beoordeeld als zeer laag vanwege het risico op bias en imprecisie.

Er werden geen vergelijkende studies gevonden waarin is gekeken naar het effect van directe autologe reconstructie in vergelijking met directe implantaat reconstructie op patiënt gerapporteerde uitkomsten (PROMs). Wel heeft Jagsi (2018) de complicaties en PROMs prospectief vergeleken in een multicenter cohort van 622 bestraalde en 1625 niet bestraalde patiënten die een implant danwel autologe reconstructie hebben ondergaan tussen 2012-2015. In de groep patiënten die een autologe reconstructie onderging, werd gezien dat bestraling het risico op complicaties niet verhoogt. Daarnaast werd gezien dat in de groep patiënten die bestraling heeft gekregen, een autologe reconstructie geassocieerd is met minder complicaties dan een implant reconstructie (OR 0.47, 95% CI =0.27 to 0.82, $p = 0.007$) en een hogere BREAST-Q tevredenheid score (63.5 vs 47.7, $p = 0.002$). Het is in deze studie echter niet duidelijk welke patiënten een directe reconstructie gehad hebben, wat maakt dat we hiermee onze onderzoeksvraag niet direct kunnen beantwoorden. Echter, het grootste deel (83% van de patiënten met een implant reconstructie, en 95.7% van

de patiënten met een autologe reconstructie) van de patiënten in de bestraalde groep onderging een directe reconstructie, dus op basis daarvan lijken de resultaten wel geschikt om mee te nemen in de overwegingen en aanbeveling. Ook in deze studie werd niet vermeld of de complicatie voor of na de bestraling plaatsvond.

Het Oncoplastic Breast Consortium (groot internationaal panel met oncologisch chirurgen, plastisch chirurgen, radiotherapeuten en patiënten) kwam in 2021 samen voor een consensus meeting. Op basis van de beschikbare literatuur en ervaringen kwam men tot de overeenstemming dat postoperatieve radiotherapie geen contra-indicatie is voor een directe borstreconstructie, ondanks de hogere kans op complicaties. Het panel gaf de voorkeur aan een autologe reconstructie boven een implantaatreconstructie vanwege de lagere kans op lange termijn complicaties (Weber, 2022).

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten (en behandelaars) moeten in staat zijn om het risico op korte termijn complicaties en de voordelen van de verschillende reconstructiemethoden op lange termijn tegen elkaar af te wegen om op die manier (samen) een weloverwogen beslissing te nemen volgens de vier stappen van samen beslissen en de inzet van een time out. Hierbij moet gedacht worden aan de opname duur, de duur van de ingreep en de kans op re-interventies (ook op lange termijn), en patiëntgerapporteerde uitkomsten.

Voor de subgroep patiënten waarbij een autologe reconstructie niet mogelijk is, geldt bovenstaande niet.

Kosten (middelenbeslag)

Vanwege de veelal langere duur van de chirurgische ingreep bij een autologe reconstructie, zullen de kosten hiervoor hoger zijn. Patiënten liggen vaak ook langer opgenomen indien zij een autologe reconstructie hebben ondergaan. Kouwenberg (2021) en collega's voerden een cost utility analyse uit waarbij borstsparend behandeling, amputatie, en amputatie met implantaat of autologe reconstructie werden vergeleken. De kosten tot 10 jaar na de behandeling werden hierin meegenomen. Een autologe reconstructie bleek minder kosten effectief dan een implantaat reconstructie, dit werd met name veroorzaakt door de hoge kosten in deze groep als er sprake was van een complicaties. Mogelijk gaan op de langere termijn (>10 jaar) deze kosten minder uiteenlopen omdat dan de patiënten met een implantaat reconstructie mogelijk opnieuw geopereerd moeten worden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Waarschijnlijk zal deze richtlijn tools zoals een keuzehulp nodig hebben voor acceptatie en implementatie. Er zijn al enkele keuzehulpen ontwikkeld zoals:

- [Keuzehulp Borstreconstructie PATIENT+ | Borstkankervereniging Nederland](#)
- [Keuzehulp Borstreconstructie ZorgKeuzeLab | Borstkankervereniging Nederland](#)

Het uitvoeren van een directe reconstructie is een logistieke uitdaging omdat altijd minstens twee behandelaren (chirurg en plastisch chirurg) beschikbaar moeten zijn. Hierbij vergt een direct autologe reconstructie meer tijd, apparatuur en zorgverleners dan een implant reconstructie, waardoor het soms logistiek nog lastiger haalbaar is om een mastectomie met directe autologe reconstructie tijdig te laten plaatsvinden dan met een implant reconstructie. Door de langere operatieduur en de beperkte capaciteit is het voor de meeste ziekenhuizen niet mogelijk om alle patiënten een directe autologe reconstructie aan te bieden. Indien de benodigde expertise voor een autologe reconstructie ontbreekt, dient patiënten de

mogelijkheid tot verwijzing aangeboden te worden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies.

Een indicatie voor postoperatieve bestraling na een borstamputatie is geen contra-indicatie voor een directe borstreconstructie. De behandelaar bespreekt de verschillende mogelijkheden met de patiënt. Er zijn diverse procedures die kunnen worden uitgevoerd voor een directe borstreconstructie. Deze kunnen in grote lijnen worden verdeeld in implant reconstructies en autologe reconstructies. Beide methoden verschillen van elkaar wat betreft duur van de ingreep, duur van opname, duur van herstel, aantal/soort complicaties, en patiënt gerapporteerde uitkomsten. Een directe autologe reconstructie gecombineerd met bestraling lijkt minder complicaties te geven en betere PROMs dan een directe reconstructie met implantaat. Wel is er een langere duur van de ingreep, langere opnameduur en een langere hersteltijd dan na een implantaat reconstructie (zie tabel hieronder).

Mocht er vanwege logistieke redenen geen capaciteit zijn om aan de wens van patiënt te voldoen, dan bespreekt behandelaar met patiënt de mogelijkheid om naar een kliniek te verwijzen waar dit wel kan.

Reconstructie met prothese	Reconstructie met eigen weefsel
<p><i>Voordelen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Relatief eenvoudige operatie • Kortere operatieduur • Klein litteken 	<p><i>Voordelen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Natuurlijker resultaat • Voelt zachter en warm aan • Hoeft in de toekomst niet vervangen te worden
<p><i>Nadelen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Minder natuurlijk resultaat • Voelt koud en stevig aan • Reële kans op vervanging in de toekomst 	<p><i>Nadelen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Complexe operatie • Lange operatieduur • Zwaardere herstelperiode • Extra litteken op de plaats waar het eigen weefsel is weggehaald

Uit keuzehulp mamma-reconstructie Zorgkeuzelab.

De literatuur aangaande dit onderwerp is van zeer lage kwaliteit. Er zijn weinig studies die beide directe reconstructies direct met elkaar vergelijken en vaak zijn de patiëntengroepen en de uitkomsten heterogeen. Gezien de soms tegenstrijdige resultaten in de literatuur, wordt verondersteld dat de uitkomsten ook sterk afhankelijk zijn van de lokale expertise; als een centrum veel ervaring heeft met een bepaalde reconstructie, laat deze aanpak daar ook vaak de beste uitkomsten zien.

Onderbouwing

Achtergrond

Het aantal patiënten dat een reconstructieve ingreep na een borstamputatie wenst neemt toe. Verschillende studies laten zien dat radiotherapie na ablatieve chirurgie de uitkomsten van een borstreconstructie verslechtert; zo is er meer kans op complicaties en chirurgische re-interventies en kunnen de cosmetische uitkomsten minder goed zijn. Daarnaast is er met name bij implant reconstructies meer kans op falen van de reconstructie (tot 30%) (Jagsi, 2018; Reinders, 2020). Desalniettemin bestaat ook in geval van een indicatie voor radiotherapie bij veel patiënten de wens voor een borstreconstructie. Hierbij kan er gekozen worden de reconstructie direct te doen of in een later stadium (zie module Uitgestelde borstreconstructie en radiotherapie). Indien wordt gekozen voor een directe reconstructie, dan kan dit middels een implantaat reconstructie, wel of niet in combinatie met een autologe reconstructie (hybride reconstructie). Deze module beoogt duidelijkheid te geven over de complicatiekansen en de patiëntgerapporteerde uitkomsten voor patiënten die directe reconstructieve chirurgie ondergaan gevolgd door radiotherapie, waarbij de autologe reconstructie met de implantaat reconstructie wordt vergeleken. In deze module wordt onder autologe reconstructie verstaan: een reconstructie met gevasculariseerd eigen weefselverplaatsing, en geen volledige reconstructie middels lipofilling.

Conclusies

Postoperative complications¹

Very low GRADE	<p>Immediate autologous reconstruction followed by radiotherapy may be less detrimental regarding postoperative complications when compared with immediate implant reconstruction followed by radiotherapy in patients with an indication for radiotherapy after mastectomy, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: Sacotte, 2016; Manyam, 2019</i></p>
-----------------------	--

1 overall complication rate, infection, necrosis, wound dehiscence, soft tissue damage (contractures and implant extrusion), implant deflation, implant leakage.

Patient-reported outcomes (PROMs)

- GRADE	<p>We are uncertain of the effect of immediate autologous reconstruction followed by radiotherapy on patient-reported outcomes (PROMs) when compared with immediate implant reconstruction followed by radiotherapy in patients with an indication for radiotherapy after mastectomy. These endpoints were not reported.</p> <p><i>Source: -</i></p>
----------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Sacotte (2016) performed a retrospective study to assess the long-term complication rate and timing (time from the beginning of radiation therapy until the first note in the electronic medical record mentioning a complication) of the complications associated with postmastectomy radiation therapy (PMRT) following immediate breast reconstruction. Patients who underwent mastectomy for invasive carcinoma of the breast (stages I through IIIC) with immediate reconstruction followed by adjuvant radiation therapy between November 1997 and May 2010 were included. In total, 145 patients were identified for analysis of which 23

patients received autologous reconstruction (AR) and 111 patients underwent tissue expander/implant-based reconstruction (TE/I) reconstruction. Of the 23 patients who received AR, eighteen had transverse rectus abdominis muscle flaps, four had latissimus dorsi flaps, and one had a deep inferior epigastric perforator flap. Major complications, defined as complications requiring a surgical procedure that was separate and distinct from that planned as part of the reconstruction process, were reported.

Manyam (2019) performed a retrospective study to compare the complication rates requiring reoperation and reconstruction failure between immediate autologous reconstruction (I-AR), immediate tissue expander/implant-based reconstruction (I-TE/I), delayed autologous reconstruction (D-AR) and delayed tissue expander/implant-based reconstruction (D-TE/I) in patients who received postmastectomy radiation therapy (PMRT). For this module, only the comparison between I-AR and I-TE/I reconstruction was of interest with immediate reconstruction defined as AR or TE/I reconstruction on the same day as mastectomy followed by PMRT. Patients who received mastectomy, AR or TE/I reconstruction and PMRT for breast cancer between 2000 and 2008 were included. AR included transverse rectus abdominis (TRAM) flap, deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap, or latissimus dorsi flap. Exclusion criteria were patients who received prior breast conservation therapy (lumpectomy and whole-breast radiotherapy) and subsequent mastectomy and reconstruction for recurrence, reirradiation for recurrence, mantle field radiotherapy for lymphoma, or combined TE/I reconstruction and AR. In total, 159 patients received immediate reconstruction of which 90 patients who underwent AR and 69 patients who underwent TE/I reconstruction. Important outcome measures were postoperative complications.

Results

It should be noted that in none of the studies it was reported whether the event occurred prior to administration of radiotherapy or after radiotherapy. Consequentially, it is difficult to conclude whether the complications were due to radiotherapy or to the surgical procedure only, and to value the absolute complication rate.

Postoperative complications

1. Overall rate of complications

Sacotte (2016) reported that patients who underwent AR had a complication rate of 30.4% while patients who received TE/I reconstruction had a complication rate of 47.7%. The relative risk was not reported.

Manyam (2019) reported the overall rate of complications requiring reoperation (CRR). The overall rate of CRR was 20.0% (18/90 patients) in the AR group and 29.1% (27/69 patients) in the TE/I group. This difference (RR = 0.51, 95% CI = 0.31 to 0.85) was clinically relevant in favour of patients who underwent AR.

2. Infection

Sacotte (2016) reported an infection in one of the 23 patients (4.3%) who underwent AR and in five of the 111 patients (4.5%) who underwent TE/I reconstruction. This difference ($RR = 0.97$, 95% CI = 0.12 to 7.88) was not clinically relevant.

Manyam (2019) reported wound infections that required IV antibiotics. Of the 90 patients who received AR, six patients (6.7%) needed IV antibiotics as compared to five of the 69 patients (7.2%) who underwent TE/I reconstruction. This difference ($RR = 0.92$, 95% CI = 0.29 to 2.89) was not clinically relevant. However, in thirteen of the 69 patients (18.5%) who underwent TE/I reconstruction, the implant was removed for infection.

3. *Necrosis*

Sacotte (2016) reported that skin necrosis occurred in nine of the 111 patients (8.1%) who underwent TE/I reconstruction. No skin necrosis was observed in patients who received AR. The type of necrosis (mastectomy skin flap necrosis or total flap necrosis) was not specified.

Manyam (2019) reported skin/flap necrosis and fat necrosis. Nine of the 90 patients (10.0%) who underwent AR and one of the 69 patients (1.4%) who received TE/I reconstruction had skin/flap necrosis. This difference was considered clinically relevant, but was not statistically significant ($RR = 6.90$, 95% CI = 0.90 to 53.17). In addition, 22 of the 90 patients (24.4%) who underwent AR had fat necrosis.

4. *Wound dehiscence*

Manyam (2019) reported that seven of the 90 patients (7.8%) who received AR got wound dehiscence as compared to eleven of the 69 patients (15.9%) who underwent TE/I reconstruction. This difference was considered clinically relevant, but was not statistically significant ($RR = 0.49$, 95% CI = 0.20 to 1.19).

5. *Soft tissue damage*

Sacotte (2016) reported complications resulting from soft tissue damage: contractures and implant extrusion. Contractures were reported in six of the 23 patients (26%) who underwent AR and in 26 of the 111 patients (23.4%) who underwent TE/I reconstruction. This difference ($RR = 1.11$, 95% CI = 0.52 to 2.40) was not clinically relevant. Besides, extrusion only occurred in nine of the 111 patients (8.1%) who underwent TE/I reconstruction.

Manyam (2019) reported that seventeen patients (24.6%) had a capsular contracture (Baker grade 3 or 4) and ten patients (14.5%) had extrusion of the implant of the 69 patients that underwent TE/I reconstruction.

6. *Implant deflation*

Sacotte (2016) reported implant deflation. Of the 23 patients who received TE/I reconstruction, four patients (17.4%) had implant deflation.

7. *Implant leakage*

Manyam (2019) reported that one patient (1.4%) had leakage of the implant of the 69 patients that underwent TE/I reconstruction.

Manyam (2019) reported an overall rate of reconstruction failure of 24.6% of the patients who received TE/I reconstruction, and of 4.4% of the patients who received AR.

Patient-reported outcomes (PROMs)

The systematic review did not report results of studies that assessed PROMs of patients who underwent an immediate autologous reconstruction followed by radiotherapy compared to PROMs of patients who underwent an immediate implant reconstruction followed by radiotherapy.

Level of evidence of the literature

The level of evidence of observational cohort studies is considered low according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at low GRADE.

The level of evidence regarding the outcome measure **postoperative complications** was downgraded to very low because of risk of bias (-1; study limitations) and imprecision (-1; low number of included patients).

The level of evidence regarding the outcome measure **patient-reported outcomes (PROMs)** could not be graded as no studies reported the PROMs of patients who underwent an immediate autologous reconstruction followed by radiotherapy compared to PROMs of patients who underwent an immediate implant reconstruction followed by radiotherapy.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of an immediate autologous reconstruction followed by radiotherapy versus an immediate implant reconstruction followed by radiotherapy on postoperative complications and patient-reported outcomes?

- P: Patient with indication for radiotherapy after mastectomy
- I: Immediate autologous reconstruction followed by radiotherapy
- C: Immediate implant reconstruction followed by radiotherapy
- O: Postoperative complications, patient-reported outcomes (PROMs) on the short and on the long (>1-2 years) term

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative complications and patient related outcomes as critical outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Postoperative complications: relative risk (RR) <0.80 or $RR > 1.25$
- Patient-reported outcome measures: $RR < 0.80$ or $RR > 1.25$

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2012 until 24-06-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 2481 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- Full-text English language publication;
- Complying with the PICO criteria.

The guideline development group screened the 251 systematic reviews. Fifteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fourteen studies were excluded (see Table of excluded studies), and 1 study was included. The systematic review and network meta-analysis of O'Donnell 2021 defined a broader PICO than the PICO defined for this module. Therefore, two retrospective studies included in the systematic review and network meta-analysis of O'Donnell 2021 that matched with our PICO were selected for the literature analysis (Sacotte, 2016; Manyam, 2019).

Results

Two retrospective studies included in the systematic review and network meta-analysis of O'Donnell 2021 (Sacotte, 2016; Manyam, 2019) were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- 1 - Damen TH, Wei W, Mureau MA, Tjong-Joe-Wai R, Hofer SO, Essink-Bot ML, Hovius SE, Polinder S. Medium-term cost analysis of breast reconstructions in a single Dutch centre: a comparison of implants, implants preceded by tissue expansion, LD transpositions and DIEP flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011 Aug;64(8):1043-53. doi: 10.1016/j.bjps.2010.12.028. Epub 2011 Feb 12. PMID: 21317054.
- 2 - Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, Pusic AL, Wilkins EG. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb 1;110(2):157-65. doi: 10.1093/jnci/djx148. PMID: 28954300; PMCID: PMC6059091.
- 3 - Kouwenberg CAE, Mureau MAM, Kranenburg LW, Rakhorst H, de Leeuw D, Klem TMAL, Koppert LB, Ramos IC, Busschbach JJ. Cost-utility analysis of four common surgical treatment pathways for breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2021

Jun;47(6):1299-1308. doi: 10.1016/j.ejso.2020.11.130. Epub 2020 Nov 28. PMID: 33349523.

4 - Manyam BV, Shah C, Woody NM, Reddy CA, Weller MA, Juloori A, Naik M, Valente S, Grobmyer S, Durand P, Djohan R, Tendulkar RD. Long-Term Outcomes After Autologous or Tissue Expander/Implant-Based Breast Reconstruction and Postmastectomy Radiation for Breast Cancer. *Pract Radiat Oncol*. 2019 Nov;9(6):e497-e505. doi: 10.1016/j.prro.2019.06.008. Epub 2019 Jun 22. PMID: 31238166.

5 - O'Donnell JPM, Murphy D, Ryan ÉJ, Gasior SA, Sugrue R, O'Neill BL, Boland MR, Lowery AJ, Kerin MJ, McInerney NM. Optimal reconstructive strategies in the setting of post-mastectomy radiotherapy - A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Nov;47(11):2797-2806. doi: 10.1016/j.ejso.2021.07.001. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34301444.

6 - Sacotte R, Fine N, Kim JY, Alghoul M, Bethke K, Hansen N, Khan SA, Kulkarni S, Strauss J, Hayes JP, Donnelly ED. Assessing long-term complications in patients undergoing immediate postmastectomy breast reconstruction and adjuvant radiation. *Pract Radiat Oncol*. 2017 Mar-Apr;7(2):e91-e97. doi: 10.1016/j.prro.2016.10.017. Epub 2016 Oct 30. PMID: 28274406.

7 - Weber WP, Shaw J, Pusic A, Wyld L, Morrow M, King T, Mátrai Z, Heil J, Fitzal F, Potter S, Rubio IT, Cardoso MJ, Gentilini OD, Galimberti V, Sacchini V, Rutgers EJT, Benson J, Allweis TM, Haug M, Paulinelli RR, Kovacs T, Harder Y, Gulluoglu BM, Gonzalez E, Faridi A, Elder E, Dubsky P, Blohmer JU, Bjelic-Radisic V, Barry M, Hay SD, Bowles K, French J, Reitsamer R, Koller R, Schrenk P, Kauer-Dorner D, Biazus J, Brenelli F, Letzkus J, Saccilotto R, Joukainen S, Kauhanen S, Karhunen-Enckell U, Hoffmann J, Kneser U, Kühn T, Kontos M, Tampaki EC, Carmon M, Hadar T, Catanuto G, Garcia-Etienne CA, Koppert L, Gouveia PF, Lagergren J, Svensjö T, Maggi N, Kappos EA, Schwab FD, Castrezana L, Steffens D, Krol J, Tausch C, Günthert A, Knauer M, Katapodi MC, Bucher S, Hauser N, Kurzeder C, Mucklow R, Tsoutsou PG, Sezer A, Çakmak GK, Karanlik H, Fairbrother P, Romics L, Montagna G, Urban C, Walker M, Formenti SC, Gruber G, Zimmermann F, Zwahlen DR, Kuemmel S, El-Tamer M, Vrancken Peeters MJ, Kaidar-Person O, Gnant M, Poortmans P, de Boniface J. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. *Breast*. 2022 Jun;63:123-139. doi: 10.1016/j.breast.2022.03.008. Epub 2022 Mar 18. PMID: 35366506; PMCID: PMC8976143.

8 - Reinders FCJ, Young-Afat DA, Batenburg MCT, Bruekers SE, van Amerongen EA, Macaré van Maurik JFM, Braakenburg A, Zonneville E, Hoefkens M, Teunis T, Verkooijen HM, van den Bongard HJGD, Maarse W. Higher reconstruction failure and less patient-reported satisfaction after post mastectomy radiotherapy with immediate implant-based breast reconstruction compared to immediate autologous breast reconstruction. *Breast Cancer*. 2020 May;27(3):435-444. doi: 10.1007/s12282-019-01036-4. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31858435.

Uitgestelde reconstructie en radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van een uitgestelde borstreconstructie bij indicatie voor radiotherapie na ablatio?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is het effect van een uitgestelde borstreconstructie bij indicatie voor radiotherapie op postoperatieve complicaties en patiënt gerapporteerde uitkomsten in vergelijking met een directe borstreconstructie, in geval van een **implantaat** reconstructie?
2. Wat is het effect van een uitgestelde borstreconstructie bij indicatie voor radiotherapie op postoperatieve complicaties en patiënt gerapporteerde uitkomsten in vergelijking met een directe borstreconstructie, in geval van een **autologe** reconstructie?

Aanbeveling

Bespreek met de patiënt de voor- en nadelen van een directe mamma-reconstructie in het geval van postoperatieve radiotherapie (zie ook [module Directe borstreconstructie en radiotherapie](#)). Indien na eerdere radiotherapie gekozen wordt voor een uitgestelde reconstructie, kies dan niet voor een implantaat alleen, maar voor een autologe reconstructie, of anders voor een implantaat in combinatie met autoloog weefsel. Bespreek de voor- en nadelen van deze opties met de patiënt. Zowel qua methode van reconstructie als voor de timing van reconstructie zullen de co-morbiditeit, de habitus van patiënt, de voorkeur van de vrouw maar ook de beschikbare expertise van de behandelaar een rol spelen.

Houd zowel bij een directe reconstructie als bij een uitgestelde reconstructie rekening met mogelijk meerdere interventies vanwege de fibrose als gevolg van de postoperatieve radiotherapie.

De volgende keuzehulpen zijn beschikbaar om de mogelijkheden te vergelijken:

- [Keuzehulp Borstreconstructie PATIENT+ | Borstkankervereniging Nederland](#)
- [Keuzehulp Borstreconstructie ZorgKeuzeLab | Borstkankervereniging Nederland](#)

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de NICE guideline '[Evidence reviews for postmastectomy radiotherapy](#)' (2018) worden verschillende studies besproken die de uitkomsten van een uitgestelde en een directe borstreconstructie vergelijken bij patiënten met een indicatie voor radiotherapie na ablatio.

Er was geen duidelijk bewijs dat radiotherapie een nadeliger effect heeft na een directe borstreconstructie dan voorafgaand aan een uitgestelde borstreconstructie wat betreft directe postoperatieve complicaties en patiënt gerapporteerde uitkomsten (NICE, 2018; Kooijman, 2022; Lee, 2017; Singh, 2019; Spear, 2000). De resultaten werden niet dusdanig gepresenteerd dat er afzonderlijke conclusies konden worden getrokken voor implantaat borstreconstructies en autologe borstreconstructies. Echter, directe implantaat reconstructies lijken op lange termijn nadeliger te worden beïnvloed door radiotherapie dan directe autologe reconstructies.

In de NICE guideline werden slechts observationele cohortstudies geïnccludeerd. Bovendien was er sprake van imprecisie (weinig events en brede betrouwbaarheidsintervallen) en risico op bias (onderzoeksgroepen niet vergelijkbaar bij aanvang van de studie). Dit resulteert in een zeer lage bewijskracht. Mogelijk zijn de resultaten ook sterk beïnvloed doordat vrouwen aan wie een directe reconstructie werd aangeboden minder co-morbiditeit hadden.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Hoewel er geen hard bewijs is dat de timing van reconstructie in geval van postoperatieve radiotherapie invloed heeft op patiënt gerapporteerde uitkomsten, suggereert de literatuur dat patiënten in het algemeen tevredener zijn in geval van een directe reconstructie dan met een uitgestelde reconstructie. Daarom kan een directe reconstructie worden aangeboden, indien de patiënt een reconstructie wenst (zie module Directe borstreconstructie en radiotherapie). Er zijn echter wel redenen om toch voor een uitgestelde reconstructie te kiezen.

Een eerste reden om voor een uitgestelde reconstructie te kiezen, kan zijn dat een patiënt nog langer na wil denken of ze wel een reconstructie wil. Een andere reden kan zijn dat in geval van een duidelijke wens voor een directe autologe reconstructie, de postoperatieve radiotherapie weliswaar niet duidelijk meer complicaties geeft in de zin van gestoorde wondgenezing of flapverlies, maar de bestraling zal wel fibrose van de autologe reconstructie kunnen veroorzaken, met daardoor uiteindelijk een slechter cosmetisch resultaat. In zo'n geval kan er ook een mogelijkheid zijn om eerst een implantaat te plaatsen, waardoor de vrouw niet zonder borst hoeft te zijn. Indien door de radiatie schade er klachten op termijn ontstaan kan het implantaat worden vervangen door onbestraald autoloog weefsel. Hiermee is zoveel mogelijk eigen weefsel bewaard, zoals de eigen huidenvelop en vaak ook de tepel en wordt de beste kwaliteit eigen weefsel toegevoegd.

Patiënten (en behandelaars) moeten via de vier stappen van samen beslissen en met behulp van een time out de voor- en nadelen van de verschillende opties afwegen: hierbij moet gedacht worden aan de opnameduur, de duur van de ingreep en de kans op re-interventies (ook op lange termijn).

Kosten (middelenbeslag)

De vraagstelling is met name bestudeerd vanwege de klinische relevantie van de timing en niet zo zeer vanwege het mogelijk verschil in kosten. Een directe reconstructie kan kostenbesparend zijn vanwege het kleinere aantal chirurgische ingrepen. De extra operaties die nodig zijn voor correctie en eventuele symmetriserende ingrepen zijn namelijk lager bij directe reconstructie. Verandering in de praktijk naar meer directe reconstructie zal daarom waarschijnlijk kostenneutraal of mogelijk kostenbesparend zijn (NICE, 2018).

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Waarschijnlijk zal deze richtlijn hulpmiddelen zoals een keuzehulp nodig hebben voor acceptatie en implementatie. Er zijn al enkele keuzehulpen ontwikkeld zoals:

- [Keuzehulp Borstreconstructie PATIENT+ | Borstkankervereniging Nederland](#)
- [Keuzehulp Borstreconstructie ZorgKeuzeLab | Borstkankervereniging Nederland](#)

Daarnaast geldt, zoals ook vermeld in module Directe borstreconstructie en radiotherapie, dat het uitvoeren van een autologe reconstructie meer tijd, apparatuur en zorgverleners vraagt dan een prothese reconstructie, waardoor het soms logistiek lastig haalbaar is om een mastectomie met directe autologe reconstructie tijdig

te laten plaatsvinden.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Een *directe* mamma-reconstructie kan aan alle vrouwen worden aangeboden, ook als er een grote kans is op postoperatieve radiotherapie, waarbij rekening gehouden wordt met de bewezen algemene nadelen door comorbiditeit, zoals vooral roken en een hoge BMI, die invloed zullen hebben op de complicatiekansen van elke vorm van reconstructie (zie module Directe borstreconstructie en radiotherapie).

De voor- en nadelen van een directe dan wel een uitgestelde mamma-reconstructie zullen altijd met de patiënt besproken moeten worden, zowel de methode als het tijdstip van de reconstructie. Hoewel er nog veel onduidelijk is over de exacte lange termijn resultaten na radiotherapie, zijn er aanwijzingen dat bij de directe implantaat reconstructie meer nadelige effecten zijn dan bij een directe autologe reconstructie. Een directe implantaat plaatsing zal tot meer operatieve interventies leiden dan een directe autologe reconstructie. Echter bij een uitgestelde mamma-reconstructie zullen er meer operaties nodig zijn in vergelijking met een directe reconstructie voordat de vrouw tevreden is met het resultaat (Roberts, 2015).

De keuze van de vrouw zal inhouden dat zij samen met haar behandelaar moet afwegen welke optie het beste bij haar past, waarbij de kwaliteit van leven een grote rol speelt.

Er zijn inmiddels ook enkele keuzehulpen ontwikkeld om de keuze te ondersteunen en de kans op spijt achteraf te beperken ([Keuzehulp Borstreconstructie PATIENT+ | Borstkankervereniging Nederland](#); [Keuzehulp Borstreconstructie ZorgKeuzeLab | Borstkankervereniging Nederland](#)).

Na eerdere radiotherapie heeft een *uitgestelde* reconstructie door middel van alleen een implantaat zonder toevoeging van autoloog weefsel zeker niet de voorkeur vanwege een sterk verhoogde kans op complicaties zoals verlies van het implantaat als ook een slechte esthetische uitkomst (Alperovich, 2014; Chang, 2008; Cordeiro, 2012; Hirsch, 2012; Spear, 2008). Aangezien de huidenvelop niet meer kan worden opgerekt door de radiatie fibrose, zal altijd eigen weefsel moeten worden toegevoegd. Dat is mogelijk door een hybride reconstructie uit te voeren met bijvoorbeeld latissimus dorsi of lokale onbestraalde fasciocutane lap met een implantaat of met geheel autoloog weefsel waardoor minder kans op complicaties en een acceptabel cosmetisch resultaat. De invloed van de timing van een uitgestelde reconstructie na eerdere radiotherapie op wondproblemen en complicaties is op basis van onderzoek niet duidelijk en wordt bepaald door lokale thorax conditie ten gevolge van de radiatie schade en persoonlijke voorkeur van behandelaar en patiënte.

Onderbouwing

Achtergrond

Verschillende studies laten zien dat radiotherapie na ablatieve chirurgie de uitkomsten van een borstreconstructie verslechtert; zo is er meer kans op complicaties en chirurgische re-interventies en kunnen de cosmetische uitkomsten minder goed zijn. Daarnaast is er met name bij implant reconstructies meer kans op falen van de reconstructie (tot 30%) (Jagsi, 2018; Reinders, 2020).

Er is echter geen consensus over of het uitstellen van de reconstructie tot na de bestraling tot betere of slechtere resultaten leidt dan het doen van een directe reconstructie gevolgd door bestraling en of er een verschil is tussen een reconstructie door middel van autoloog weefsel of met een implantaat. Als gevolg van dit gebrek aan consensus is er een grote praktijkvariatie. Deze richtlijn beoogt duidelijkheid te geven over de complicatiekansen en cosmetische uitkomst van een uitgestelde reconstructie in vergelijking tot een directe

reconstructie bij patiënten met een bestralingsindicatie, zowel voor een autologe reconstructie als een reconstructie met een implantaat. Voor de resultaten van een directe autologe of implant reconstructie verwijzen we naar [module Directe borstreconstructie en radiotherapie](#).

Conclusies

Postoperative complications¹

Very low GRADE	<p>Radiotherapy after immediate reconstructions may have a similar degree of postoperative complications compared with radiotherapy before delayed reconstructions in women with invasive breast cancer and/or ductal carcinoma in situ (DCIS) who have undergone primary mastectomy, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: NICE guideline, 2018</i></p>
-----------------------	--

1 complication rates (non-specific), complication rates (cosmetic), complication rates: implant loss, complication rates: flap loss, complication rates (bleeding), complication rates: flap donor site, complication rates: wound, complication rates: mastectomy skin flaps, complication rates: additional surgery, complication rates: other

Patient-reported outcome measures²

Very low GRADE	<p>Radiotherapy after immediate reconstructions may have a similar impact on patient-reported outcome measures compared with radiotherapy before delayed reconstructions in women with invasive breast cancer and/or ductal carcinoma in situ (DCIS) who have undergone primary mastectomy, but the evidence is very uncertain.</p> <p><i>Source: NICE guideline, 2018</i></p>
-----------------------	--

2 patient satisfaction - aesthetic, patient satisfaction – general, health-related quality of life

Samenvatting literatuur

Description of studies

The review included 22 articles (Adesiyun, 2011; Alderman, 2010; Atisha, 2008; Baltaci Goktas, 2011; Carlson, 2008; Christante, 2010; Fernandez-Delgado, 2008; Hughes, 2012; Jeevan, 2014; Kim, 2012; Lee, 2010; Leone, 2011; Major, 2016; McKeown, 2009; Reintgen, 2016; Sanati-Mehrziy, 2015; Scuderi, 2011; Sullivan, 2008; Terao, 2017; Tsai, 2016; Zahra, 2014; Zhong, 2016). Data from three prospective cohort studies and 20 retrospective cohort studies with a total of 29,710 patients were reported.

All studies compared immediate reconstruction (in same procedure as mastectomy) with delayed reconstruction (additional procedure) in adults with invasive breast cancer (M0) who underwent breast reconstruction following mastectomy and may need postmastectomy radiotherapy. Critical outcomes in the guideline were patient satisfaction, delay in adjuvant therapy and complication rates. Important outcomes were local recurrence rate, cosmetic result, and health-related quality of life.

The results were reported separately for studies or subgroups with patients receiving postmastectomy radiotherapy (PMRT) and patients not receiving PMRT. Data for the subgroup implant reconstruction were reported in six studies and data for the subgroup autologous reconstruction were reported in nine studies. Most studies reported results for patients with mixed reconstruction types. The follow-up ranged from 1 month to 5.4 years.

More information on the included studies is presented in table 9 of the [NICE guideline](#).

It should be noted that those women who were offered immediate reconstruction probably had a more favorable reconstruction prognosis as they were less likely to have diabetes, to smoke or to be obese. The evidence might have been confounded by indication.

Results

Postoperative complications

The following complication rates were reported in the NICE guideline:

- Non-specific complication rates
- Cosmetic complication rates
- Implant loss
- Flap loss
- Bleeding
- Flap donor site
- Wound
- Mastectomy skin flaps
- Additional surgery
- Other complication rates

The summary of findings for each outcome was presented in table 10 of the [NICE guideline](#).

In patients with unspecified reconstruction methods (any type of reconstruction) and mixed (with or without) PMRT, immediate reconstruction was associated with a 3% decrease in major fat necrosis (number needed to treat (NNT)=33), a 2% decrease in surgery needed for flap removal (NNT=50) and a 31% decrease in symmetrization procedures (NNT=3) compared with delayed reconstruction. Immediate reconstruction was also associated with a 2.6% increase in flap/prosthesis failure (NNT=39) and a 15% increase in capsular contracture following PMRT (NNT=7).

Implant reconstructions were associated with a 6% increase in mastectomy site complications (NNT=17) and autologous reconstructions were associated with a 2% increase in mastectomy site complications (NNT=50) compared with delayed reconstruction.

Patient-reported outcome measures

The following patient-reported outcome measures were reported in the NICE guideline:

- aesthetic patient satisfaction
- general patient satisfaction
- health-related quality of life

The summary of findings for each outcome was presented in table 10 of the [NICE guideline](#).

In general, immediate reconstruction led to improved aesthetic patient satisfaction and improved general and functional health-related quality of life compared with delayed reconstruction.

Level of evidence of the literature

The level of evidence of observational cohort studies is considered low according to the GRADE methodology. Therefore, the level of evidence of these cohort studies starts at low GRADE.

The quality of the evidence assessment for each of the included outcomes was presented in table 10 of the NICE guideline.

Postoperative complications

The level of evidence regarding the outcome measure postoperative complications was downgraded to very low. The main reasons for downgrading were imprecision (small number of events and wide confidence intervals) and risk of bias (lack of comparability between groups at baseline). Other reasons for downgrading were a lack of information about the method of selection and significant unexplained heterogeneity. Table 10 of the NICE guideline reports all individual reasons for downgrading.

Patient-reported outcome measures

The level of evidence regarding the outcome measure patient-reported outcome measures was downgraded to very low. The main reasons for downgrading were imprecision (small number of events and wide confidence intervals) and risk of bias (lack of comparability between groups at baseline). Other reasons for downgrading were a lack of information about the method of selection and significant unexplained heterogeneity.

Table 10 of the NICE guideline reports all individual reasons for downgrading.

Zoeken en selecteren

A review of the literature was performed to answer the following questions:

1. What is the effect of a delayed breast reconstruction in patients with an indication for radiotherapy on postoperative complications and patient-reported outcomes in comparison with an immediate breast reconstruction, in case of an **implant** reconstruction?

P: patients with an indication for radiotherapy after ablatio

I: delayed **implant** breast reconstruction (at least 3-6 months after radiotherapy)

C: immediate **implant** breast reconstruction

O: postoperative complications, patient-reported outcome measures (PROMs) on the short and on the long (>1-2 years) term

2. What is the effect of a delayed breast reconstruction in patients with an indication for radiotherapy on postoperative complications and patient-reported outcomes in comparison with an immediate breast reconstruction, in case of an **autologous** reconstruction?

P: patients with an indication for radiotherapy after ablatio

I: delayed **autologous** breast reconstruction (at least 3-6 months after radiotherapy)

C: immediate **autologous** breast reconstruction

O: postoperative complications, patient-reported outcome measures (PROMs) on the short and on the long (>1-2 years) term

Relevant outcome measures

The guideline development group considered postoperative complications and patient-reported outcomes as critical outcome measures for decision making.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Postoperative complications: $RR < 0.80$ or $RR > 1.25$
- Patient-reported outcome measures: $RR < 0.80$ or $RR > 1.25$

Search and select (Methods)

The National Guideline Alliance (UK) guideline 'Evidence reviews for postmastectomy radiotherapy' (2018) answered a similar question (question 9.2). The Dutch guideline development group considered this systematic literature search and analysis to be appropriate for answering their clinical question. The Dutch guideline development group did not perform an additional literature search.

Results

Twenty-two studies were included in the analysis of the literature of the NICE guideline. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables of this guideline. Risk of bias was evaluated for each outcome.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Adesiyun, T. A., Lee, B. T., Yueh, J. H., Chen, C., Colakoglu, S., Anderson, K. E. M., Nguyen, M. D. T., Recht, A. (2011) Impact of sequencing of postmastectomy radiotherapy and breast reconstruction on timing and rate of complications and patient satisfaction. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 80, 392-397.
- 2 - Alderman, A. K., Collins, E. D., Schott, A., Hughes, M. E., Ottesen, R. A., Theriault, R. L., Wong, Y. N., Weeks, J. C., Niland, J. C., Edge, S. B. (2010) The impact of breast reconstruction on the delivery of chemotherapy. *Cancer*, 116, 1791-1800.
- 3 - Alperovich, M., Choi, M., Frey, J. D., Lee, Z. H., Levine, J. P., Saadeh, P. B., Shapiro, R. L., Axelrod, D. M., Guth, A. A., & Karp, N. S. (2014). Nipple-sparing mastectomy in patients with prior breast irradiation: are patients at higher risk for reconstructive complications?. *Plastic and reconstructive surgery*, 134(2), 202e–206e.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000321>
- 4 - Atisha, D., Alderman, A. K., Lowery, J. C., Kuhn, L. E., Davis, J., Wilkins, E. G. (2008) Prospective analysis of long-term psychosocial outcomes in breast reconstruction: two-year postoperative results from the Michigan Breast Reconstruction Outcomes Study. *Annals of Surgery*, 247, 1019-28.
- 5 - Baltaci Goktas, S., Gulluoglu, B. M., Selimen, D. (2011) Immediate or delayed breast reconstruction after radical mastectomy in breast cancer patients: Does it make a difference in the quality of life. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 31, 664-673.
- 6 - Carlson, G. W., Page, A. L., Peters, K., Ashinoff, R., Schaefer, T., Losken, A. (2008) Effects of radiation therapy on pedicled

transverse rectus abdominis myocutaneous flap breast reconstruction. *Annals of plastic surgery*, 60, 568-572.

7 - Chang, D. W., Barnea, Y., & Robb, G. L. (2008). Effects of an autologous flap combined with an implant for breast reconstruction: an evaluation of 1000 consecutive reconstructions of previously irradiated breasts. *Plastic and reconstructive surgery*, 122(2), 356–362. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31817d6303>

8 - Christante, D., Pommier, S. J., Diggs, B. S., Samuelson, B. T., Truong, A., Marquez, C., Hansen, J., Naik, A. M., Vetto, J. T., Pommier, R. F. (2010) Using complications associated with postmastectomy radiation and immediate breast reconstruction to improve surgical decision making. *Archives of Surgery*, 145, 873-878.

9 - Cordeiro, P. G., Snell, L., Heerdt, A., & McCarthy, C. (2012). Immediate tissue expander/implant breast reconstruction after salvage mastectomy for cancer recurrence following lumpectomy/irradiation. *Plastic and reconstructive surgery*, 129(2), 341–350. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318205f203>

10 - Fernandez-Delgado, J., Lopez-Pedraza, M. J., Blasco, J. A., Andradas-Aragones, E., Sanchez-Mendez, J. I., Sordo-Miralles, G., Reza, M. M. (2008) Satisfaction with and psychological impact of immediate and deferred breast reconstruction. *Annals of Oncology*, 19, 1430-1434.

11 - Hirsch, E. M., Seth, A. K., Dumanian, G. A., Kim, J. Y. S., Mustoe, T. A., Galiano, R. D., & Fine, N. A. (2012). Outcomes of tissue expander/implant breast reconstruction in the setting of prereconstruction radiation. *Plastic and reconstructive surgery*, 129(2), 354–361. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31823ae8b1>

12 - Hughes, K., Brown, C., Perez, V., Ting, J. W. C., Rozen, W. M., Whitaker, I. S., Korentager, R. (2012) The effect of radiotherapy on implant-based breast reconstruction in the setting of skin-sparing mastectomy: Clinical series and review of complications. *Anticancer research*, 32, 553-557.

13 - Jeevan, R., Cromwell, D. A., Browne, J. P., Caddy, C. M., Pereira, J., Sheppard, C., Greenaway, K., van der Meulen, J. H. (2014) Findings of a national comparative audit of mastectomy and breast reconstruction surgery in England. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 67, 1333-44.

14 - Kim, S. H., Kim, J. M., Park, S. H., Lee, S. Y. (2012) Analysis of the effects of breast reconstruction in breast cancer patients receiving radiotherapy after mastectomy. *Archives of Plastic Surgery*, 39, 222-226.

15 - Kooijman MML, Hage JJ, Scholten AN, Vrancken Peeters MTFD, Woerdeman LAE. Short-Term Surgical Complications of Skin-Sparing Mastectomy and Direct-to-Implant Immediate Breast Reconstruction in Women Concurrently Treated with Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *Arch Plast Surg*. 2022 May 27;49(3):332-338. doi: 10.1055/s-0042-1748648. PMID: 35832162; PMCID: PMC9142242.

16 - Lee, B. T., A. Adesiyun T, Colakoglu, S., Curtis, M. S., Yueh, J. H., E. Anderson K, Tobias, A. M., Recht, A. (2010) Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction: an analysis of complications and patient satisfaction. *Annals of plastic surgery*, 64, 679-683.

17 - Lee, K. T., & Mun, G. H. (2017). Optimal Sequencing of Postmastectomy Radiotherapy and Two Stages of Prosthetic Reconstruction: A Meta-analysis. *Annals of surgical oncology*, 24(5), 1262–1268. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-5819-1>

18 - Leone, M. S., Priano, V., Franchelli, S., Puggioni, V., Merlo, D. F., Mannucci, M., Santi, P. L. (2011) Factors affecting symmetrization of the contralateral breast: a 7-year unilateral postmastectomy breast reconstruction experience. *Aesthetic Plastic Surgery*, 35, 446-451.

19 - Major, M., Devulapalli, C., Bello, R. J., Baltodano, P. A., Reinhardt, M. E., Manahan, M. A., Cooney, C. M., Rosson, G. D. (2016) The Effect of Timing on Breast Reconstruction Outcomes in Diabetic Women. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 4, e1090.

20 - McKeown, D. J., Hogg, F. J., Brown, I. M., Walker, M. J., Scott, J. R., Weiler-Mithoff, E. M. (2009) The timing of autologous latissimus dorsi breast reconstruction and effect of radiotherapy on outcome. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, 62, 488-493.

21 - National Guideline Alliance (UK). (2018). Evidence reviews for postmastectomy radiotherapy: Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

22 - Reintgen, C., Leavitt, A., Pace, E., Molas-Pierson, J., Mast, B. A. (2016) Risk Factor Analysis for Mastectomy Skin Flap Necrosis: Implications for Intraoperative Vascular Analysis. *Annals of plastic surgery*, 76 Suppl 4, S336-9.

23 - Roberts A, Baxter N, Camacho X, Lau C, Zhong T. Once is Rarely Enough: A Population-Based Study of Reoperations after Postmastectomy Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(10):3302-7. doi: 10.1245/s10434-015-4716-8. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26202563.

24 - Sanati-Mehrziy, P., Massenburg, B. B., Rozehnal, J. M., Gupta, N., Rosa, J. H., Ingargiola, M. J., Taub, P. J. (2015) A

Comparison of Postoperative Outcomes in Immediate Versus Delayed Reconstruction After Mastectomy. *Eplasty* [Electronic Resource], 15, e44.

25 - Scuderi, N., Alfano, C., Campus, G. V., Rubino, C., Chiummariello, S., Puddu, A., Mazzocchi, M. (2011) Multicenter study on breast reconstruction outcome using Becker implants. *Aesthetic Plastic Surgery*, 35, 66-72.

26 - Singh P, Hoffman K, Schaverien MV, Krause KJ, Butler C, Smith BD, Kuerer HM. Neoadjuvant Radiotherapy to Facilitate Immediate Breast Reconstruction: A Systematic Review and Current Clinical Trials. *Ann Surg Oncol*. 2019 Oct;26(10):3312-3320. doi: 10.1245/s10434-019-07538-x. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342362.

27 - Spear, S. L., Boehmler, J. H., Bogue, D. P., & Mafi, A. A. (2008). Options in reconstructing the irradiated breast. *Plastic and reconstructive surgery*, 122(2), 379–388. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31817d605f>

28 - Spear, S. L., & Onyewu, C. (2000). Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plastic and reconstructive surgery*, 105(3), 930–942. <https://doi.org/10.1097/00006534-200003000-00016>

29 - Sullivan, S. R., Fletcher, D. R. D., Isom, C. D., Isik, F. F. (2008) True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 122, 19-28.

30 - Terao, Y., Taniguchi, K., Fujii, M., Moriyama, S. (2017) Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction with autologous tissue. *Breast Cancer*, 1-6.

31 - Tsai, Y. J., Lin, P. Y., Chiang, Y. C., Chen, Y. C., Kuo, P. J., Kuo, Y. R. (2016) Breast reconstruction modality and outcomes after mastectomy. *Formosan Journal of Surgery*, 49, 9-14.

32 - Zahra, T., El-Din, A. B., Shouman, O., Ismail, H. E. D. A., Rifaat, M. A. (2014) Assessment of aesthetic results and quality of life following different procedures of breast reconstruction. *Journal of Plastic Dermatology*, 10, 105-110.

33 - Zhong, T., Hu, J., Bagher, S., Vo, A., O'Neill, A. C., Butler, K., Novak, C. B., Hofer, S. O., Metcalfe, K. A. (2016) A Comparison of Psychological Response, Body Image, Sexuality, and Quality of Life between Immediate and Delayed Autologous Tissue Breast Reconstruction: A Prospective Long-Term Outcome Study. *Plastic & Reconstructive Surgery*, 138, 772-80.

34 - Jagsi R, Momoh AO, Qi J, Hamill JB, Billig J, Kim HM, Pusic AL, Wilkins EG. Impact of Radiotherapy on Complications and Patient-Reported Outcomes After Breast Reconstruction. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Feb 1;110(2):157–65. doi: 10.1093/jnci/djx148. PMID: 28954300; PMCID: PMC6059091.

35 - Reinders FCJ, Young-Afat DA, Batenburg MCT, Bruekers SE, van Amerongen EA, Macaré van Maurik JFM, Braakenburg A, Zonneville E, Hoefkens M, Teunis T, Verkooijen HM, van den Bongard HJGD, Maarse W. Higher reconstruction failure and less patient-reported satisfaction after post mastectomy radiotherapy with immediate implant-based breast reconstruction compared to immediate autologous breast reconstruction. *Breast Cancer*. 2020 May;27(3):435-444. doi: 10.1007/s12282-019-01036-4. Epub 2019 Dec 19. PMID: 31858435.

Borstkanker - Adjuvante systemische behandeling

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Systemische therapie

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

HER2-positieve borstkanker - Chemotherapie

Aanbeveling

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 ≥ 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.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>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.</p> <p>A2 Perez 2014, Goldhirsch 2013, Slamon 2011</p>
-----------------	---

Niveau 1	<p>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.</p> <p>A1 O'Sullivan 2015</p> <p>C Joerger 2011</p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

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; $p=0,41$) [Spiellmann 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 ≤ 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 van 45,5 maanden in de ITT populatie en 44,5 maanden voor patiënten met N+ ziekte 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 NSABPB-31 trad bij 34% van de patiënten een asymptomatische cardiale dysfunctie op (gedefinieerd als tenminste éénmalig een daling van de LVEF met ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

HER2-positieve borstkanker - Anti-HER2 therapie

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling met human epidermal growth factor receptor (HER)2-gerichte therapie bij vrouwen met HER2-positieve borstkanker in de adjuvante setting?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van trastuzumab emtansine (T-DM1) bij de behandeling van vrouwen met HER2-positieve borstkanker in de adjuvante setting?
2. Wat is de plaats van zes maanden adjuvante HER2-gerichte therapie in vergelijking met twaalf maanden adjuvante HER2-gerichte therapie bij vrouwen met HER2-positieve borstkanker?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Behandel patiënten met nog aanwezig invasief HER2-positief mammacarcinoom (**geen pathologische complete remissie) na neoadjuvante behandeling** met chemotherapie en HER2-blokkade bij voorkeur adjuvant met T-DM1 in plaats van adjuvant trastuzumab. Bespreek en vervolg de mogelijke bijwerkingen met de patiënt waarbij aangegeven wordt dat de bijwerkingen van T-DM1 meer kunnen zijn dan die van alleen trastuzumab.

Aanbeveling 2

Behandel patiënten met een stadium I of II invasief HER2-positief mammacarcinoom met **een pathologische complete remissie na neoadjuvante behandeling** met chemotherapie en HER2-blokkade met totaal zes maanden trastuzumab in plaats van 12 maanden. De behandelduur van stadium III invasief HER2-positief mammacarcinoom met een pathologische complete remissie na neoadjuvante behandeling blijft totaal 12 maanden trastuzumab.

Aanbeveling 3

Geef bij een **volledig adjuvante behandeling** van een invasief HER2-positief mammacarcinoom (pT1N0) trastuzumab voor een totale behandelingsduur van 12 maanden.

Overweeg bij een volledig adjuvante behandeling op individuele basis bij geselecteerde patiënten met een zeer laag risico HER2-positief mammacarcinoom (pT1N0) en/of bij patiënten met cardiale toxiciteit een behandelduur van 6 maanden trastuzumab.

Overwegingen

Deelvraag 1 - Plaats van T-DM1 bij behandeling in adjuvante setting

Met betrekking tot de eerste deelvraag waar de behandeling met adjuvant T-DM1 vergeleken wordt met behandeling met trastuzumab bij patiënten met nog aanwezige restziekte (geen pathologisch complete respons) na neoadjuvante behandeling met chemotherapie en anti-HER2 therapie, heeft de commissie

beoordeling van oncologische middelen (BOM) een advies opgesteld op basis van de resultaten van de KATHERINE trial (Von Minckwitz, 2019). Er is daarna nog een studie gepubliceerd met beschrijvende data over bijwerkingen en subgroep analyses voor ziektevrije overleving (Mamounas, 2021).

Voor beide cruciale uitkomstmaten (algehele overleving en ziektevrije overleving) zijn uitkomsten gerapporteerd.

Met betrekking tot invasieve ziektevrije overleving is het gerapporteerde verschil tussen de behandelgroepen klinisch relevant. De geschatte 3-jaars invasieve ziektevrije overleving in de T-DM1 behandelgroep was 88,3 procent en in de trastuzumab behandelgroep 77,0 procent. Adjuvante behandeling met T-DM1 leidt tot een significante verbetering van invasieve ziektevrije overleving (iDFS) in vergelijking met adjuvante behandeling met trastuzumab (HR: 0,50 [95%-BI: 0,39-0,64]; $P < 0,001$). In de groep patiënten in de neoadjuvante setting behandeld met trastuzumab gecombineerd met andere HER2-gerichte therapie (lees: pertuzumab) bedroeg de 3-jaars-iDFS 90,9 procent in de T-DM1-groep en 81,8 procent in de trastuzumab-groep (HR: 0,54 [95%-BI: 0,27-1,06]). Het betreft hier een kleine subgroep (13 procent), terwijl duale Her2-blokkade met chemotherapie in Nederland de meest gebruikelijke neoadjuvante behandeling is. Meer dan driekwart van de patiënten (76,9%) had neoadjuvant een antracycline gehad, terwijl een antracycline-vrij neoadjuvant chemotherapie schema in Nederland inmiddels gebruikelijk is. De verbetering in iDFS met adjuvant T-DM1 was ongeacht hormoonreceptor-status (HR 0,48 en 0,50 voor hormoonreceptor-positieve respectievelijk hormoonreceptor-negatieve ziekte), ypN status of type neoadjuvante chemotherapie (wel of niet met antracyclines). In 77 patiënten met cT1 cN1 tumoren werd ook een voordeel van T-DM1 gezien. Met een mediane follow-up van 41 maanden zijn de data van de totale overleving echter nog onvoldoende matuur. Voor de algehele overleving was het verschil tussen de behandelgroepen niet klinisch relevant. In de T-DM1 behandelgroep zijn 42 patiënten (5,7%) overleden en in de trastuzumab behandelgroep zijn er 56 patiënten (7,5%) overleden.

Toxiciteit is uitgebreid onderzocht in de KATHERINE trial. Er was sprake van vroegtijdig staken van de behandeling bij 28,5 procent van de patiënten in de T-DM1-groep en bij 18,2 procent van de patiënten in de trastuzumab-groep (BOM, 2019). Bij 17,9 procent van de patiënten in de T-DM1-groep en bij 2 procent van de patiënten in de trastuzumab-groep waren bijwerkingen daarvan de oorzaak. De meest gerapporteerde bijwerkingen van graad 3-4 in de T-DM1-groep waren trombocytopenie (3,6 procent), hypertensie (2 procent), bestralingsgerelateerde huidklachten (1,4 procent), neutropenie (0,7 procent), neuropathie (1,4 procent), hypokaliëmie (1,2 procent), moeheid (1,1 procent) en anemie (1,1 procent). Neuropathie werd gerapporteerd door 18,6 procent van de patiënten in de T-DM1-groep en door 6,9 procent van de patiënten in de trastuzumab-groep, dit was bij driekwart tijdelijk. Er was een aanzienlijke cross-over (bijna 10 procent) van T-DM1 naar trastuzumab vanwege bijwerkingen.

De commissie BOM geeft een voorlopig positief advies over adjuvant T-DM1. Er zijn meer bijwerkingen bij behandeling met T-DM1 dan met trastuzumab. Slechts 18 procent van de patiënten in de studie kreeg neoadjuvant duale HER2-blokkade, hetgeen in Nederland wel gebruikelijk is. Als de totale overlevingsdata met een minimale follow-up van 3 jaar bekend worden, zullen de resultaten van de studie opnieuw beoordeeld worden.

Deelvraag 2 – 6 versus 12 maanden adjuvante behandeling

Met betrekking tot de tweede deelvraag is gekeken of adjuvante behandeling voor de duur van zes maanden met HER2-gerichte therapie met trastuzumab non-inferieur is aan een behandelduur van twaalf maanden bij vrouwen met HER-2 positief mammacarcinoom. Hier

Zijn meerdere systematische literatuuronderzoek gedaan waarvan de twee meest recente, die ook een meta-analyse hebben verricht, beschreven worden (Gulia 2020, Wang, 2021). Vijf gepubliceerd meta-analyses van studies naar 6 versus 12 maanden adjuvant trastuzumab zijn om methodologische redenen geexcludeerd in de zoekvraag van deze module (Goldvaser 2017, Chen 2019, Deng 2020, Ma 2021, Earl 2021). Met uitzondering van Earl gaven 4 meta-analyses eenzelfde conclusie als de meta-analyses van Wang en Gulia en beoordeelden 6 maanden trastuzumab als niet non-inferieur aan een behandelduur van 12 maanden. De studie van Gulia omvat individuele patient resultaten van de PERSEPHONE studie, de HORG studie, de PHARE studie (6 vs 12 maanden trastuzumab) en van 3 studies die een nog kortere duur van trastuzumab onderzochten (SOLD, Short-HER, and E 2198). Gulia et al hebben zelf de non-inferiority grens gedefinieerd op basis van de gemiddelde non-inferiority marges van de zes geanalyseerde studies resulterend in een bovenste non-inferiority grens van 1,30. Van de studies waren de individuele resultaten beschikbaar van in totaal 11.736 patiënten met 5-jr DFS van 85.42% versus 87.12% voor respectievelijk 6 en 12 maanden adjuvante trastuzumab met een HR van 1,14 (95%CI 1,03 -1,25) en daarmee in deze meta-analyse dus aangetoond dat 6 mnd adjuvant trastuzumab niet inferieur is aan 12 maanden trastuzumab. Voor de totale overleving wordt geen non-inferiority marge beschreven. Wel toonde deze studie dat de 5 jaars totale overleving over de vijf studies 92,39% versus 93,46% was met een HR van 1,17 (95% CI 1,02-1,33). In het artikel van Wang et al werden drie afzonderlijke gerandomiseerde studies besproken (PERSEPHONE studie, Earl, 2019; HORG studie, Mavroudis, 2015; PHARE studie, Pivot, 2019). Zij hebben een non-inferiority marge beschreven die zij zouden gaan hanteren voor de beoordeling van non-inferiority voor primaire (DFS) als ook het secundaire (totale overleving) eindpunt. Voor het primaire eindpunt was dit een bovenste non-inferiority grens van 1.20; voor het secundaire eindpunt was dit een bovenste non-inferiority grens van 1.40. Voor beide cruciale uitkomstmaten (algehele overleving en ziektevrije overleving) zijn uitkomsten gerapporteerd. Voor de DFS was de HR 1.18 (95%CI 0.97-1.44), en toonde deze meta-analyse dus niet een non-inferiority.

Betreffende de drie afzonderlijke studies van 6 versus 12 maanden trastuzumab zijn met een mediane follow-up van 4.3 jaar (HORG studie) en 5.4 jaar (PERSEPHONE studie) de data van de totale overleving nog onvoldoende matuur. Alleen de PHARE studie van Pivot had een langere mediane follow-up van 7.5 jaar (Pivot, 2019). Alle drie de studies hadden een langzame inclusie (5-8 jaar) en includeerden voornamelijk patiënten die primair geopereerd waren en vervolgens adjuvant chemotherapie en trastuzumab kregen. Alleen in de PERSEPHONE studie zijn ook patiënten geïncludeerd na neo-adjuvante anti-HER2 therapie (15%) (Earl, 2019). De drie genoemde studies includeerden deels een groep patiënten met laag-risico ziekte met T1 (40-45%) N0 (55-60%) tumoren waarbij een aanzienlijk deel (42-53%) sequentieel adjuvant chemotherapie en trastuzumab kregen. De Engelse PERSEPHONE studie was met ruim 4000 patienten de grootste studie en heeft in de meta-analyses dus de grootste impact. In deze studie, die 8 jaar duurde, had 47% een T1 tumor en 59% N0 ziekte en werd 53% sequentieel eerst met chemotherapie en vervolgens met trastuzumab behandeld. In een geplande subgroep-analyse van de PERSPHONE studie werd voor een concurrent schema een significant DFS voordeel van 12 maanden trastuzumab gevonden (HR 2.47 (95% CI 1.31-4.62).

Voor de algehele overleving werd in de meta-analyse van Wang geen klinisch relevant verschil gevonden tussen 6 of 12 maanden adjuvante behandeling met HER2-gerichte therapie met trastuzumab (Wang, 2021). Voor ziektevrije overleving is er een weliswaar klein maar klinisch relevant verschil gevonden tussen zes en twaalf maanden behandeling waarbij er een voordeel wordt gevonden voor twaalf maanden adjuvante behandeling met HER2-gerichte therapie. In de HORG studie was de 3-jaars ziektevrije overleving met 12 maanden trastuzumab 95.7 procent en in de 6 maanden behandel groep 93.3 procent (HR 1.57; 95%CI 0.86 – 2.10) (Mavroudis, 2015). De PHARE studie vond na een mediane follow-up van 7.5 jaar met 12 maanden trastuzumab een ziektevrije overleving van 79.6 procent en in de 6 maanden behandel groep 78.8 procent (HR 1.08; 95%CI 0.93 -1.25) (Pivot, 2019). In de PERSEPHONE studie was de 4-jaars ziektevrije overleving met 12 maanden trastuzumab 89.8 procent en in de 6 maanden behandel groep 89.4 procent (HR 1.07; 95%CI 0.93 – 1.24) (Earl, 2019). Te vermelden valt dat het gevonden verschil in DFS in de studies in absolute zin voor de hele groep beperkt is (<2%), maar dat bij eenzelfde Hazard Ratio het verschil in absolute zin groter is bij een hoger risico op recidief ziekte. In de onderzochte studies is het aantal patiënten met hoog risico ziekte (stadium III) sterk ondervertegenwoordigd.

Een gepoolde analyse van Swain et al van 1763 patiënten uit 5 gerandomiseerde neoadjuvante trials met neoadjuvante HER2-gerichte therapie met een mediane follow-up van ruim 5 jaar toont dat patiënten met een pCR veel minder kans op recidief ziekte hebben (HR EFS = 0.35; 95% CI: 0.27–0.46) dan patiënten zonder een pCR, maar laat ook duidelijk zien dat de 5 jaars DFS bij stadium 3 ziekte met een pCR met geschat 81% duidelijk slechter is dan de geschatte 5 jaars DFS van 93% bij stadium 2 ziekte met een pCR (Swain, 2022). De studie van Mackelenberg bevestigt dat de overleving na neoadjuvante HER2-gerichte therapie afhangt van het bereiken van een pCR en ook bij pCR minder goed is bij een hoger cTcN stadium van ziekte ten tijde van de diagnose (Mackelenberg, 2023).

De EBCTCG meta-analyse van 7 gerandomiseerde studies met adjuvant trastuzumab bij 13864 patiënten met een mediane follow-up van bijna 11 jaar bevestigt de effectiviteit en veiligheid van adjuvant 12 maanden trastuzumab, met een derde minder recidief ziekte en een derde minder borstkanker-gerelateerde sterfte (EBCTCG, 2021). Ook hier is de winst in absolute zin grote bij een hoger stadium ziekte (5 jaars winst in DFS voor N0 ziekte 5.7%, 5 jaars winst in DFS voor N4+ ziekte 10.7%).

Bij patiënten met HER2-positief mammacarcinoom die primair geopeerd zijn en die vervolgens alleen adjuvant behandeld worden zijn de uitkomsten bij een hoger stadium minder goed dan bij stadium I (met goede resultaten van het Tolaney schema), en ontbreekt informatie wie een pCR gehad zouden kunnen hebben evenals de mogelijkheid van aanvullende behandeling met pertuzumab en/of T-DM1.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en hun verzorgers)

Patiënten hechten waarde aan overleving afgezet tegen het effect van de behandeling op de kwaliteit van leven. Om een goede keuze te kunnen maken HER2-gerichte therapie is het beschikken over de juiste informatie essentieel. Door goede voorlichting over de overleving en de te verwachten voor- en nadelen, kan in gesprek (volgens het principe van samen beslissen en bij voorkeur met behulp van een (te ontwikkelen) keuzehulp) tussen behandelaar en de patiënt een keuze gemaakt worden. Ook moeten patiënten de mogelijkheid geboden worden om eerst nog na te denken over het behandelplan (time out).

Kosten (middelenbeslag)

De commissie BOM heeft in het rapport over de behandeling met adjuvant T-DM1 de kosten voor behandeling met T-DM1 beschreven en de kosten voor behandeling met trastuzumab (BOM, 2019). De beroepsvereniging Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO) stelt dat bij een positief advies van de commissie BOM er een indicatie is voor de adjuvante behandeling met T-DM1 en dat de effecten de extra middelen waard zijn.

Rationale aanbeveling 1

De behandeling van het HER2-positief mammacarcinoom **na neoadjuvante behandeling** zal worden aangepast.

Dit betreft een intensivering van de behandeling bij patiënten die **geen pathologische complete remissie** hebben na de neoadjuvante behandeling door toevoeging van 14 kuren T-DM1 in adjuvante setting in plaats van voortzetten van trastuzumab.

Rationale aanbeveling 2

De behandeling van het HER2-positief mammacarcinoom zal een de-escalatie bevatten van de behandeling bij patiënten **met een stadium I of II invasief HER2-positief mammacarcinoom** die een **pathologische complete remissie** hebben na de neoadjuvante behandeling door zes maanden trastuzumab te geven in plaats van 12 maanden.

Rationale aanbeveling 3

Bij volledige adjuvante behandeling (dus zonder neo-adjuvante behandeling) blijft het advies om totaal 12 maanden trastuzumab te geven daar er geen onderscheid gemaakt kan worden op basis van de respons op therapie. Op individuele basis kan bij geselecteerde patiënten met een zeer laag risico HER2-positief mammacarcinoom (pT1N0) en/of bij patiënten met cardiale toxiciteit gekozen worden voor een behandelduur van 6 maanden anti-HER2 therapie met trastuzumab.

Onderbouwing

Achtergrond

De commissie beoordeling van oncologische middelen (BOM) heeft trastuzumab emtansine als adjuvante behandeling bij HER2-positieve borstkanker beoordeeld maar deze beoordeling is nog niet in de richtlijn opgenomen. Onderzocht is of behandeling met adjuvant T-DM1 bij patiënten met vroegstadium HER2-positief mammacarcinoom met nog aanwezige restziekte (geen pathologisch complete respons) na neoadjuvante behandeling met chemotherapie en anti-HER gerichte therapie betere uitkomsten geeft dan behandeling met adjuvant trastuzumab. Daarnaast is de duur van de adjuvante trastuzumab bij HER2-positief mammacarcinoom onderzocht. In de richtlijn uit 2017 wordt een totale duur van 12 maanden HER2-gerichte therapie met trastuzumab aanbevolen in de (neo)adjuvante setting bij HER2-positief mammacarcinoom. Gezien het belang van de-escalatie, de belasting voor de patiënt en dagbehandeling en mogelijke (cardiale) bijwerkingen is de vraag of HER2-gerichte therapie ook korter gegeven kan worden.

Conclusies

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab

Overall survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adjuvant treatment with T-DM1 on overall survival when compared with treatment with trastuzumab in patients with residual disease after neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer.</p> <p><i>Source: Von Minckwitz (2019)</i></p>
-----------------------	---

Disease-free survival

Low GRADE	<p>Adjuvant treatment with T-DM1 may increase disease-free survival when compared with treatment with trastuzumab in patients with residual disease after neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer.</p> <p><i>Source: Von Minckwitz (2019)</i></p>
------------------	---

Toxicity

Low GRADE	<p>Adjuvant treatment with T-DM1 is likely to result in more toxicity when compared with treatment with trastuzumab in patients with residual disease after neoadjuvant treatment for HER2-positive breast cancer.</p> <p><i>Source: Von Minckwitz (2019); Mamounas (2021)</i></p>
------------------	--

Quality of life

No GRADE	
-----------------	--

2. Six months HER2 therapy compared with twelve months HER2 therapy

Overall survival

Moderate GRADE	<p>Six months of adjuvant HER2-targeted therapy likely results in little to no difference in overall survival when compared with twelve months adjuvant HER2-targeted therapy in patients with HER2-positive early breast cancer.</p> <p><i>Source: Wang, 2021</i></p>
-----------------------	--

Disease-free survival

Moderate GRADE	<p>Six months of adjuvant HER2-targeted therapy may result in a lower disease-free survival when compared with twelve months adjuvant HER2-targeted therapy in patients with HER2-positive early breast cancer.</p> <p><i>Source: Wang, 2021</i></p>
-----------------------	--

Toxicity

Low GRADE	<p>Six months of adjuvant HER2-targeted therapy is likely to result in little to no difference in <i>toxicity</i> when compared with twelve months of adjuvant HER2-targeted therapy in patients with HER2-positive early breast cancer.</p> <p><i>Source: Wang, 2021</i></p>
------------------	---

Quality of life

No GRADE	
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab

Von Minckwitz (2019) performed an international multicentre open-label phase III trial (the KATHERINE trial). Women with histologically confirmed HER2-positive, non-metastatic, invasive primary breast cancer and residual disease (no pathologic complete response (pCR)) after completion of at least six cycles of conventional preoperative chemotherapy containing a minimum of nine weeks of taxane-based therapy and nine weeks of trastuzumab therapy were randomly assigned to adjuvant treatment with trastuzumab emtansine (T-DM1) or adjuvant treatment with trastuzumab. The T-DM1 treatment consisted of fourteen cycles of 3.6 milligram T-DM1 per kilogram bodyweight, intravenously administered every three weeks. Trastuzumab treatment consisted of fourteen cycles of 6 milligram trastuzumab per kilogram bodyweight, intravenously administered every three weeks.

An interim analysis was performed when approximately 67% of the expected invasive-disease events had occurred. At that point, the early stopping boundary for benefit of T-DM1 was crossed and a full analysis was performed. The target sample size of 1484 patients was reached. The T-DM1 group consisted of 743 patients with a median age of 49 years. The trastuzumab group consisted of 743 patients with a median age of 49 years. Median follow-up in the Katherine study was 41 months. Approximately 80 percent of the women in the study population received neoadjuvant HER2-targeted therapy with trastuzumab alone. Neoadjuvant HER2-targeted therapy of trastuzumab plus pertuzumab was administered to 17.9 percent of the women in the T-DM1 group and in 18.7 percent of the trastuzumab group. Neoadjuvant HER2-targeted therapy of trastuzumab plus other HER2-targeted therapies were administered to 1.1 percent of the women in the T-DM1 group and 1.3 percent in the trastuzumab group.

All 14 cycles of assigned therapy were completed in 71.4% of patients who received T-DM1 and 81.0% of patients who received trastuzumab. Of 133 patients who discontinued T-DM1 early, 71 switched to trastuzumab of whom 63 completed a total of 14 cycles of HER2-targeted treatment.

Von Minckwitz (2019) reported overall survival, disease-free survival and toxicity.

Mamounas (2021) performed descriptive analyses using the data of the KATHERINE trial as described by Von Minckwitz (2019). Inclusion and exclusion criteria and intervention and control treatment were as reported by Von Minckwitz (2019). Mamounas performed safety analyses using the safety population of the KATHERINE trial.

Mamounas (2021) reported treatment-emergent peripheral neuropathy, treatment-emergent thrombocytopenia and pulmonary toxicity.

2. Six months HER2 therapy compared with twelve months HER2 therapy

Wang (2021) performed a systematic review of the literature. Prospective Randomized Controlled Trials (RCT) which included patients diagnosed as early-stage HER2-positive breast cancer and which compared six months trastuzumab 6mg/kg bodyweight after a loading dose of 8 mg/kg intravenously with twelve months trastuzumab 6 mg/kg bodyweight after a loading dose of 8 mg/kg intravenously were included in this review. This search was performed to identify relevant articles up to January 2020. Wang (2021) included three multicenter open-label phase III trials (Pivot, 2019; Earl, 2019; Mavroudis, 2015). Wang (2021) performed a risk of bias assessment using the Cochrane Risk of Bias Tool.

In total 7,954 patients were included in the analysis. The mean age ranged from 54 to 56. In two studies, patients received different types of concomitant of following chemotherapy regimens including taxane and anthracycline, anthracycline only, taxane only or without taxane or anthracycline (Pivot, 2019; Earl, 2019). One study only used one chemotherapy regimen which consisted of epirubicin, cyclophosphamide and 5-fluorouracil (Mavroudis, 2015). One study used six milligrams per kilogram trastuzumab (Mavroudis, 2015) while the other two studies used an initial dose of eight milligrams per kilogram trastuzumab (Pivot, 2019; Earl, 2019).

Median follow-up was between 3.9 and 7.5 years. Wang (2021) performed a meta-analysis regarding the outcomes overall survival, disease-free survival and toxicity.

Results

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab

Overall survival

Von Minckwitz (2019) reported three-year overall survival. In the T-DM1 group 42 deaths (5.7%) were reported and in the trastuzumab group 56 deaths (7.5%) (HR 0.70 [95%CI 0.47-1.05]). This difference is not clinically relevant.

Disease-free survival

Von Minckwitz (2019) reported three-year invasive disease-free survival which was defined as time from randomization until the date of first occurrence of one of the following: Recurrence of ipsilateral invasive breast tumor, recurrence of ipsilateral locoregional invasive breast cancer, contralateral invasive breast cancer, a distant disease recurrence or death from any cause. The estimated three-year invasive disease-free survival rate was 88.3 percent in the T-DM1 group and 77.0 percent in the trastuzumab group (HR 0.50 [95%CI 0.39-0.64]). This difference is clinically relevant.

Von Minckwitz (2019) performed a subgroup analysis regarding invasive-disease events for women who received trastuzumab plus additional HER2-directed agents. For 13 patients (9%) in the T-DM1 group an invasive-disease event occurred and for 24 patients (16%) in the trastuzumab group HR 0.54 [95%CI 0.27-1.06]).

Toxicity

Von Minckwitz (2019) reported adverse events as any adverse events, grade three or higher adverse events, serious adverse events and adverse events leading to death.

Regarding the outcome any adverse events, 731 patients in the T-DM1 group (98.8%) experienced at least one adverse event (98.8%), while 672 patients in the trastuzumab group experienced at least one adverse event (93.3%).

Grade three or higher adverse events were reported for 190 patients (25.7%) patients in the T-DM1 group and for 111 patients (15.4%) in the trastuzumab group.

Serious adverse events were reported for 94 patients (12.7%) in the T-DM1 group and for 58 patients (8.1%) in the trastuzumab group. Adverse events leading to death were reported for one patient (0.1%) in the T-DM1 group and for no patients in the trastuzumab group.

These differences are not clinically relevant.

Mamounas (2021) reported grade three to four treatment-emergent peripheral neuropathy, grade three to four treatment-emergent thrombocytopenia and grade three to four pulmonary toxicity.

Grade three to four treatment-emergent peripheral neuropathy occurred in twelve patients (1.6%) in the T-DM1 group and in one patient (0.1%) in the trastuzumab group.

Grade three to four treatment-emergent thrombocytopenia occurred in 42 patients (5.7%) in the T-DM1 group and in two patients (0.27%) in the trastuzumab group.

Pulmonary toxicity only occurred in patients receiving adjuvant radiotherapy (82.2%). Grade three to four pulmonary toxicity occurred in 21 patients (3.4%) in the T-DM1 group and in six patients (1%) in the trastuzumab group.

This difference is not clinically relevant.

Quality of Life

The included studies did not report quality of life.

2. Six months HER2 therapy compared with twelve months HER2 therapy

Overall survival

Overall survival was reported in all three studies included in the review of Wang (2021) (Pivot, 2019; Earl, 2019; Mavroudis, 2015). The results of the studies are presented in **figure 1**. The pooled Hazard Ratio (HR) was 1.14 (95%CI 0.98-1.32). Regarding the definition of clinical relevancy as stated in the review of Wang (2021), this difference is not clinically relevant.

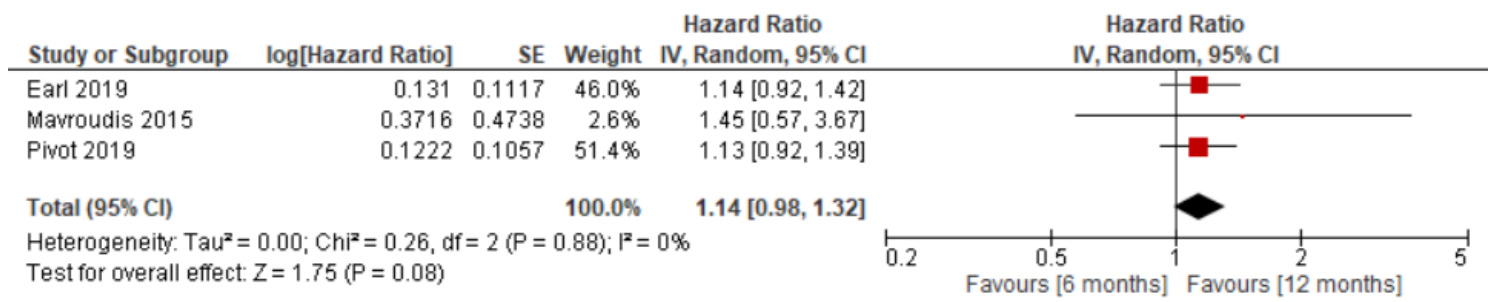


Figure 1. Outcome Overall Survival with 6-months versus 12-months HER2-targeted therapy

Z: p-value of pooled effect; df: degrees of freedom, τ^2 : statistical heterogeneity, χ^2 : statistical heterogeneity, CI: confidence interval

Disease-free survival

Disease-free survival was reported in all three studies included in the review of Wang (2021) (Pivot, 2019; Earl, 2019; Mavroudis, 2015). The results of the studies are presented in **figure 2**. The pooled HR was 1.18 (95%CI 0.97-1.44). Regarding the definition of clinical relevancy as stated in the review of Wang (2021), this difference is clinically relevant.

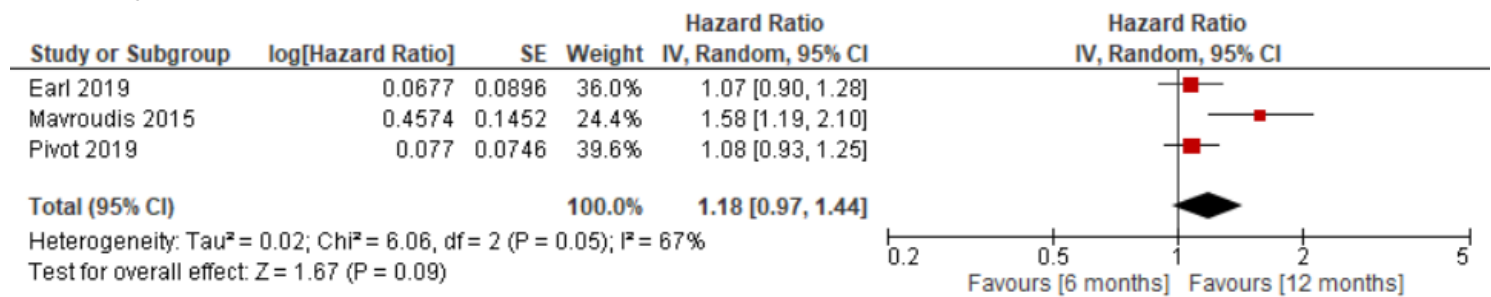


Figure 2. Outcome Disease-free survival with 6-months versus 12-months HER2-targeted therapy

Z: *p*-value of pooled effect; *df*: degrees of freedom, τ^2 : statistical heterogeneity, χ^2 : statistical heterogeneity, *CI*: confidence interval

Toxicity

The review of Wang (2021) defined toxicity as cardiac toxicity. The study of Pivot (2019) did not find any difference between the treatment groups. The study of Earl (2019) reported clinical cardiac toxicity in eight percent of the patients in the six-months treatment group and in eleven percent of the patients in the twelve-months treatment group.

The study of Mavroudis (2015) reported two patients (0.8%) with cardiac toxicity in the six-months treatment group and no patients in the twelve-months treatment group.

These differences are not clinically relevant.

Quality of Life

None of the studies in the review of Wang (2021) reported outcome measures regarding quality of life.

Level of evidence of the literature

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by three level because of study limitations (-1 risk of bias because of potential selective outcome reporting and involvement by the sponsor) and two levels because of imprecision (-2; imprecision because of small number of events and the confidence interval including the possibility of a positive or no effect). Therefore the evidence was graded as very low.

Disease-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1 risk of bias because of potential selective outcome reporting and involvement by the sponsor) and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events).

Therefore the evidence was graded as low.

Toxicity

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias because of the lack of blinding, potential selective outcome reporting and involvement by the sponsor) and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore the evidence was graded as low.

Quality of Life

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** could not be assessed by GRADE.

2. Six months HER2 therapy compared with twelve months HER2 therapy

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by one level because of number of included patients (-1; imprecision because the confidence interval includes the possibility of no effect or a negative effect).

Therefore the evidence was graded as moderate.

Disease-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **disease-free survival** was downgraded by one level because of number of included patients (-1; imprecision because the confidence interval is inconclusive about whether the intervention is non-inferior)

Therefore the evidence was graded as moderate.

Toxicity

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding lack of blinding and possible sponsor involvement) and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore the evidence was graded as low.

Quality of Life

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** could not be assessed by GRADE.

Zoeken en selecteren

A review of the literature was performed to answer the following question:

1. What is the effect of adjuvant therapy with trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with adjuvant therapy with trastuzumab on overall survival, disease-free survival, toxicity and quality of life for women diagnosed with HER2-positive breast cancer?

P: Women diagnosed with HER2-positive breast cancer

I: Adjuvant therapy with trastuzumab emtansine (T-DM1)

C: Adjuvant therapy with trastuzumab

O: Overall survival, disease-free survival, toxicity, quality of life

2. Is six months treatment with adjuvant HER2 therapy non-inferior to twelve months treatment with HER2 therapy for women diagnosed with HER2-positive breast cancer regarding overall survival, disease-free survival, toxicity and quality of life?

P: Women diagnosed with HER2-positive breast cancer

I: Six months adjuvant HER2 therapy

C: Twelve months adjuvant HER2 therapy

O: Overall survival, disease-free survival, toxicity, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and disease-free survival as *critical* outcome measures for decision making and toxicity and quality of life as *important* outcome measure for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference regarding *sub question 1*:

- Overall survival: >5% or >3% and HR<0.7 (BOM, 2018)
- Disease-free survival: HR<0.7 (BOM, 2018)
- Toxicity: Lethal complications ³5% or serious complications ³25% (BOM, 2016)
- Quality of life: ³ 10 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference regarding *sub question 2*:

- Overall survival: Following study design significant non-inferior (BOM, 2016)
- Disease-free survival: Following study design significant non-inferior
- Toxicity: Lethal complications <5% or serious complications <25% (BOM, 2016)
- Quality of life: < 10 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments

Search and select (Methods)

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab

Regarding sub question one, the report of the Dutch evaluation committee of oncological drugs (BOM committee) was used to answer this question (BOM, 2019). The BOM committee evaluated the KATHERINE trial (Von Minckwitz, 2019) following the registration of adjuvant T-DM1 by the European Medicines Agency (EMA) registration. Regarding the KATHERINE trial, two follow-up studies (Conte, 2020; Mamounas, 2021) were published with data from the KATHERINE trial after the publishing date of the report of the BOM committee. The study of Conte (2020) reported quality of life but did not comprise follow-up scores to compare quality of life between treatment groups, only mean change from baseline score was reported and therefore, this study was not included in the analysis.

The follow-up study of Mamounas (2021) was included in the analysis of the literature. Besides the outcome toxicity, Mamounas (2021) reported several sub-group analyses regarding invasive disease-free survival and adverse events by type of neoadjuvant chemotherapy treatment regimen.

2. Six months HER2 therapy compared with twelve months HER2 therapy

Regarding sub question two, the databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until 07-08-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 133 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- The study population had to meet the criteria as defined in the PICO;
- The intervention and comparison had to be as defined in the PICO;
- Reported at least one of the outcomes as defined in the PICO;
- Research type: Systematic review or randomized-controlled trial;
- Articles written in English or Dutch

Eighteen studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, fourteen studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), one systematic review was included which included three RCT's also included by the working group members.

Results

1. Trastuzumab emtansine (T-DM1) compared with trastuzumab

Two studies were included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in evidence table 1. The assessment of the risk of bias is summarized in risk of bias table 1.

2. Six months HER2 therapy compared with twelve months HER2 therapy

One systematic review comprising the systematic review of three RCTs, was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in evidence table 2. The assessment of the risk of bias is summarized in risk of bias table 2.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - PASKWIL-criteria 2016: palliatieve behandeling. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- 2 - PASKWIL-criteria 2016: non-inferioriteit. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- 3 - PASKWIL-criteria 2018: adjuvante behandeling. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- 4 - Trastuzumab-emtansine als adjuvante behandeling na neoadjuvante chemotherapie en doelgerichte therapy bij het HER2-positief mammacarcinoom. Medische oncologie. 2019. December, 37.
- 5 - Conte P, Schneeweiss A, Loibl S, Mamounas EP, von Minckwitz G, Mano MS, Untch M, Huang CS, Wolmark N, Rastogi P, D'Hondt V, Redondo A, Stamatovic L, Bonnefoi H, Castro-Salguero H, Fischer HH, Wahl T, Song C, Boulet T, Trask P, Geyer CE Jr. Patient-reported outcomes from KATHERINE: A phase 3 study of adjuvant trastuzumab emtansine versus trastuzumab in

patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Cancer*. 2020 Jul 1;126(13):3132-3139. doi: 10.1002/cncr.32873. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32286687; PMCID: PMC7317721.

6 - Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam K, Hughes-Davies L, Harnett AN, Ah-See ML, Simcock R, Rea D, Raj S, Woodings P, Harries M, Howe D, Raynes K, Higgins HB, Wilcox M, Plummer C, Mansi J, Gounaris I, Mahler-Araujo B, Provenzano E, Chhabra A, Abraham JE, Caldas C, Hall PS, McCabe C, Hulme C, Miles D, Wardley AM, Cameron DA, Dunn JA; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2599-2612. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30650-6. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178152; PMCID: PMC6615016.

7 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative group (EBCTCG). Trastuzumab for early-stage, HER2-positive breast cancer: a meta-analysis of 13 864 women in seven randomised trials. *Lancet Oncol* 2021; 22: 1139–50.

8 - Gulia S, Kannan S, Badwe R, et al. Evaluation of 1-Year vs Shorter Durations of Adjuvant Trastuzumab Among Patients With Early Breast Cancer. An Individual Participant Data and Trial-Level Meta-analysis. *JAMA* 2020;3(8):e2011777.

9 - Mamounas EP, Untch M, Mano MS, Huang CS, Geyer CE Jr, von Minckwitz G, Wolmark N, Pivot X, Kuemmel S, DiGiovanna MP, Kaufman B, Kunz G, Conlin AK, Alcedo JC, Kuehn T, Wapnir I, Fontana A, Hackmann J, Polikoff J, Saghatchian M, Brufsky A, Yang Y, Zimovjanova M, Boulet T, Liu H, Tesarowski D, Lam LH, Song C, Smitt M, Loibl S. Adjuvant T-DM1 versus trastuzumab in patients with residual invasive disease after neoadjuvant therapy for HER2-positive breast cancer: subgroup analyses from KATHERINE. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):1005-1014. doi: 10.1016/j.annonc.2021.04.011. Epub 2021 Apr 28. PMID: 33932503.

10 - Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, Kentepozidis N, Ziras N, Georgoulis V; Breast Cancer Investigators of Hellenic Oncology Research Group (HORG), Athens, Greece. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Ann Oncol*. 2015 Jul;26(7):1333-40. doi: 10.1093/annonc/mdv213. Epub 2015 May 1. Erratum in: *Ann Oncol*. 2020 Mar;31(3):444-445. PMID: 25935793.

11 - Pivot X, Romieu G, Debled M, Pierga JY, Kerbrat P, Bachelot T, Lortholary A, Espié M, Fumoleau P, Serin D, Jacquín JP, Jouannaud C, Rios M, Abadie-Lacourtoisie S, Venat-Bouvet L, Cany L, Catala S, Khayat D, Gambotti L, Pauporté I, Faure-Mercier C, Paget-Bailly S, Henriques J, Grouin JM; PHARE trial investigators. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2591-2598. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30653-1. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31178155.

12 - Swain S, Macharia H, Cortes J, et al. Event-Free Survival in Patients with Early HER2-Positive Breast Cancer with a Pathological Complete Response after HER2-Targeted Therapy: A Pooled Analysis. *Cancers* 2022, 14, 5051.

13 - Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, Wolmark N, Rastogi P, Schneeweiss A, Redondo A, Fischer HH, Jacot W, Conlin AK, Arce-Salinas C, Wapnir IL, Jackisch C, DiGiovanna MP, Fasching PA, Crown JP, Wülfing P, Shao Z, Rota Caremoli E, Wu H, Lam LH, Tesarowski D, Smitt M, Douthwaite H, Singel SM, Geyer CE Jr; KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Feb 14;380(7):617-628. doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.

14 - Wang BC, Xiao BY, Fan JQ, Lin GH, Wang C, Liu Q, Zhao YX. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab in HER2+ early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Mar 12;100(10):e24995. doi: 10.1097/MD.00000000000024995. PMID: 33725875; PMCID: PMC7969267.

Borstkanker - Triple negatieve borstkanker - Chemotherapie

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Endocriene therapie

Aanbeveling

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie

Indien ER >10% en/of PR >10% onafhankelijk van leeftijd, HER2 status en oranje blokje

Graad	Tumordiameter	N0/N0(i+)	N1mi/N1-3
Graad 1	≤ 1 cm		
	1,1-2 cm		
	2,1-5 cm		
	> 5 cm		
Graad 2	≤ 1 cm		
	1,1-2 cm		
	2,1-5 cm		
	> 5 cm		
Graad 3	≤ 1 cm		
	1,1-2 cm		
	2,1-5 cm		
	> 5 cm		

Wel endocriene therapie;

geen endocriene therapie

Indicaties voor (neo-)adjuvante endocriene therapie naar tumortype, tumorgrootte en lymfklierstatus.

Tumortype Gradering tumor	Tumorgrootte	Lymfklierstatus	Adjuvant schema
ER pos HER2 neg/pos			
Graad 1	>2 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 2	>1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar
Graad 3	> 1 cm	N0	*
	elke	N+	> 5 jaar

Zie ook module Adjuvante endocriene therapie.

*) overweeg > 5 jaar bij hoog risico borstkanker

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.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Bij vrouwen met oestrogenpositieve, 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.</p> <p>A1 EBCTCG 2005, EBCTCG 2011</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenpositieve, 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.</p> <p>A1 Coombes 2006, Coombes 2007, Boccardo 2005, Jackesz 2005, Jackesz 2008, Choueri 2004, Kaufmann 2007, Dowsett 2010, EBCTCG 2015</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenpositieve, 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.</p> <p>A1 Regan 2011, EBCTCG 2015, Derks 2017</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale vrouwen met oestrogenpositieve, stadium I of II borstkanker geeft adjuvante behandeling met een aromataseremmer gedurende 5 jaar een betere ziektevrije overleving dan 5 jaar behandeling met tamoxifen.</p> <p>A1 Howell 2005, BIG 1-98 2005, Mouridsen 2009, ATAC 2008, Cuzick 2010, EBCTCG 2015</p>

Samenvatting literatuur

Literatuur wordt in de verschillende modules besproken.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Uitschakeling van de ovariële functie

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

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

Samenvatting literatuur

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 geïncludeerd.

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Tamoxifen

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 klier negatieve (N0) patiënten is er een 5-jaars overlevingswinst van 3,7-7,0%; bij klier positieve (N+) 12,0%.

Tamoxifenbehandeling gedurende 10 jaar: *zie module Duur bij premenopauzale patiënten.*

Tamoxifen en ovariële suppressie: *zie module Uitschakeling van de ovariële functie.*

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Aromataseremmers

Van 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 (ABCSG-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 *sequentiële 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 sequentiëstudies 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 sequentiëstudies 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; $p = \text{ns}$) [Goss ASCO 2016].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Bijwerkingen

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](#)).

Zie voor de effectiviteit van niet-hormonale behandelingen op aantal en ernst van de opvliegers, vermindering van nachtzweeten en kwaliteit van leven bij patiënten met overgangsklachten, die geen hormonen mogen of willen gebruiken uitgangsvraag 8 in de NVOG-richtlijn [Management rondom menopauze](#) (2018).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Duur bij premenopauzale patienten

Aanbeveling

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.

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, EBCTCG 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.

Onderbouwing

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

Samenvatting literatuur

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 gedupliceerde studie-selectie uitgevoerd, geen lijst van geëxcludeerde studies gegeven, de details van de geïnccludeerde 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 blinding van de persoon die de uitkomstmaat scoorde [Davies 2013]. De studie van Tormey heeft geen details gerapporteerd over blinding 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 ziektevrige overleving.

Er zijn geen studies gevonden die het effect op ziektevrige overleving hebben onderzocht.

Effect op progressievrige overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressievrige 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Duur bij postmenopauzale patienten

Aanbeveling

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.

Overwegingen

Verlengde adjuvante endocriene therapie geeft een verlengde ziektevrrije 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 betrof 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.

Onderbouwing

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

Samenvatting literatuur

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 Jackesz (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 ($\geq 40\%$), rapporteerden individueel een voordeel van verlengde adjuvante endocriene therapie [Torney 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%, fractures (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 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 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

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Dosisintensiteit

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Bisfosfonaten

Aanbeveling

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).

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 maagdarmbezwaren, 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.

Onderbouwing

Conclusies

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.

Samenvatting literatuur

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-IIB studie lieten na een mediane follow-up van 4,6 jaar geen significant verschil zien [Vliek 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 [Hadjj 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Toxiciteit

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - De oudere patient

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Neoadjuvante behandeling

Aanbeveling

Neoadjuvante systemische therapie kan overwogen worden wanneer vooraf zeker is dat er een indicatie is voor adjuvante systemische therapie.

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.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Neoadjuvante chemotherapie leidt vaker tot borstsparende therapie dan primaire chirurgie, zonder verhoogde kans op een lokaal recidief.</p> <p>A1 Mieog 2007, Fisher 1997, van der Hage 2001</p>
Niveau 2	<p>Een pCR van tumor en lymfeklieren is geassocieerd met een betere overleving, dan wanneer geen complete remissie wordt bereikt.</p> <p>A2 Cortazar 2014</p>

Samenvatting literatuur

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Initiële stadiëring

Aanbeveling

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

- Tumorgraad, 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 multiële 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.

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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	<p>Geen van de diagnostische modaliteiten (MRI, echografie, FDG-PET/low dose(l)dCT) kan als meest betrouwbaar worden aangezien voor het vastleggen van het aantal lokale axillaire pathologische klieren.</p> <p>B Riegger 2012, Hwang 2013, An 2014</p>
Niveau 2	<p>FDG-PET/lidCT heeft een bewezen hogere accuraatheid ten opzichte van het conventionele stadiëringsonderzoek middels X-thorax, skeletscintigrafie en echo lever en diagnostische CT thorax/abdomen</p> <p>B Fuster 2008, Mahner 2008, Koolen 2012</p>
Niveau 2	<p>FDG-PET/lidCT, 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</p> <p>B Fuster 2008, Bernsdorf 2012, Koolen 2012, Koolen 2013, Groheux 2013, Teixeira 2016</p>
Niveau 2	<p>Er zijn aanwijzingen dat FDG-PET/lidCT 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).</p> <p>B Cochet 2014, Teixeira 2017</p>

Niveau 2	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

Samenvatting literatuur

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 gradering, hormoonreceptorstatus en HER2-receptorstatus betrouwbaar vastgesteld kunnen worden op het biopt. Voor gradering werd een correlatie gevonden met de uiteindelijke resectie van 60-80% [Waaijer 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 graad, hormoonreceptorstatus en HER2-receptorstatus bepaald moeten zijn. In geval van meerdere laesies moet van de afzonderlijke laesies niet alleen de histologie en gradering 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 responseevaluatie 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/I)CT 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/I)CT 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 (okselsklier)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 danwel 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 peroperatief 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 peroperatief 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).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Systemische therapie

Aanbeveling

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.

Overwegingen

De indicatie en keuze van chemotherapie hangt af van tumorkarakteristieken, leeftijd en performance, conform adjuvante chemotherapie.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	Carboplatin bevattende neoadjuvante chemotherapie verhoogt de kans op pCR bij triple negatieve borstkanker. B Ando 2014, Sikov 2015
-----------------	---

Niveau 2	<p>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).</p> <p>Bij triple-negatieve borstkanker bestaat een voorkeur voor 4x AC gevolgd door wekelijks paclitaxel.</p> <p>B Vriens 2013, von MG 2005, Bear 2003, Sparano 2017</p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p>B Jones 2009, Freyer 2011</p>
Niveau 2	<p>Neoadjuvant gebruik van aromataseremmers is superieur aan neoadjuvant gebruik van tamoxifen bij postmenopauzale patiënten.</p> <p>B Charehbili 2014, Leal 2015</p>
Niveau2	<p>Bij HER2-positieve tumoren verhoogt het toevoegen van trastuzumab aan chemotherapie de kans op een pathologisch complete respons (pCR).</p> <p>B Buzdar 2005, Buzdar2007, Gianni 2010</p>
Niveau 2	<p>Duale HER2-blokkade middels toevoegen van pertuzumab aan neoadjuvante chemotherapie en trastuzumab bij HER2-positieve tumoren verhoogt de kans op een pCR.</p> <p>B Gianni 2010, Gianni 2016</p>
Niveau2	<p>Bij residu ziekte na neoadjuvante chemotherapie (geen pCR) geeft adjuvant capecitabine een verbetering bij oestrogeen-receptor-negatieve borstkanker een verbetering van de overleving.</p> <p>B Masuda 2017</p>

Samenvatting literatuur

Zie onderliggende modules.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - HR-positieve HER2-negatieve borstkanker

Aanbeveling

Aanbevelingen staan gebundeld.

Overwegingen

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/m² dag 1, 8 en 15 cyclus 21 dagen) gevolgd door 4 cycli FEC (500/100/500 mg/m² 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/m² dag 1, 8 en 15 cyclus 21 dagen, gevolgd door 4 cycli dose dens AC (60/600mg/m² 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% febriele 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 ² iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m ² iv	d1
Docetaxel	100 mg/m ² iv	d1

4x driewekelijks AC gevolgd door 12x wekelijks paclitaxel

Adriamycine	60 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m ² iv	d1
Paclitaxel	80 mg/m ² iv	d1

6x driewekelijks TAC en primair driewekelijks G-CSF

Docetaxel	75 mg/m ² iv	d1
Adriamycine	50 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	500 mg/m ² 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 ² iv	d1, 8, 15
5-Fluorouracil	500 mg/m ² iv	d1
Epirubicine	100 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	500 mg/m ² 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 ² iv	d1, 8, 15
Adriamycine	60 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m ² iv	d1

***Oudere /kwetsbare patiënt (>60-70 jaar)

4-6x driewekelijks TC

Docetaxel	75 mg/m ² iv	d1
Cyclofosfamide	600 mg/m ² 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - HER2-positieve borstkanker

Aanbeveling

Aanbevelingen staan gebundeld.

Overwegingen

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-paclitaxel versus een schema met 9x carboplatin-paclitaxel. 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 driewekelijks 9 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 ² 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 ² iv	d1, d8
Trastuzumab	Fixed dose 600mg sc of	d1 (q3wk tot 1 jaar)
	Oplaad 8mg/kg iv 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 ² iv	d1 q3wk
Cyclofosfamide		600 mg/m ² iv	d1 q3wk
Paclitaxel		80 mg/m ² iv	d1 q1wk
Trastuzumab	Optie A	Fixed dose 600mg sc	d1 (q3wk tot 1 jaar)
	Optie B	Oplaad 4 mg/kg iv	d1
		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 Laatste 6 mg/kg iv	d1 (10x wekelijks) d1
		Vervolg fixed dose sc	d1 (q3wk tot 1 jaar)

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Triple negatieve borstkanker - Chemotherapie

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Triple negatieve borstkanker - Immuuntherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van checkpointremmers in neoadjuvante setting bij triple-negatief mammacarcinoom?

Aanbeveling

- Overweeg neoadjuvante/perioperatieve behandeling met pembrolizumab¹ volgens de KEYNOTE-522 studie indien er geen contra-indicaties zijn voor behandeling met immuuntherapie bij patiënten met stadium II/III TNBC ongeacht PD-L1 status.
- Overweeg bij een dose dense AC schema om de pembrolizumab elke zes weken toe te dienen.

¹ er is nog geen besluit genomen of pembrolizumab vergoed wordt vanuit het basispakket.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de systematische review van Tarantino (2021) worden vijf gerandomiseerde studies besproken die het toevoegen van checkpointremmers aan neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met triple-negatieve borstkanker in een vroeg stadium onderzoeken. Van sommige van deze geïncludeerde studies zijn vervolgpublishaties beschikbaar, waaronder de landmark studie (KEYNOTE-522) van Schmid (2022). Voor de cruciale uitkomstmaat eventvrije overleving werd een klinisch relevant verschil gevonden voor het effect van checkpointremmers in combinatie met neoadjuvante chemotherapie (al dan niet voortgezet als monotherapie checkpointremming in adjuvante setting) in vergelijking met neoadjuvante chemotherapie alleen, ten gunste van de combinatiebehandeling. Er werd geen klinisch relevant verschil gevonden voor de tweede cruciale uitkomstmaat totale overleving, wel een trend ten faveure van checkpoint remming. Daarnaast werd er een klinisch relevant verschil gevonden voor de uitkomst pathologische complete respons, ook ten gunste van de combinatiebehandeling. Voor toxiciteit en kwaliteit van leven werden er geen klinisch relevante verschillen gevonden. De bewijskracht voor alle uitkomstmaten was laag of zeer laag, met name vanwege beperkingen in studieopzet van de systematische review en imprecisie (onzekerheid in de grootte van het effect).

De meeste immuungerelateerde bijwerkingen zijn reversibel en goed onder controle te krijgen door onderbreken van de behandeling, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg. Aangezien pembrolizumab gerelateerde bijwerkingen ernstig en permanent kunnen zijn, is zorgvuldige screening op en behandeling van veelvoorkomende toxiciteiten vereist.

Sinds de start van de KEYNOTE-522 studie is het behandelandschap voor niet gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom (TNBC) veranderd. Bij TNBC patiënten die geen pathologische complete respons (pCR) bereiken met neoadjuvante chemotherapie is er bewijs uit gerandomiseerde studies dat adjuvant capecitabine (all-comers) (Masuda, 2017) en olaparib (BRCA1/2 kiembaanmutatie draagsters) (Tutt, 2021) leiden tot verbetering van overleving. Advies van commissie BOM komt hiermee overeen (commissie BOM, 2023). Over het eventuele toevoegen van adjuvante pembrolizumab aan capecitabine of olaparib en het

effect op overleving hiervan zijn geen gegevens bekend. Voor de patiënten zonder pCR kan adjuvante behandeling met capecitabine en voor patiënten zonder pCR en met een BRCA kiembaanmutatie kan adjuvant olaparib gegeven worden.

In de KEYNOTE-522 studie werd gestart met carboplatin/paclitaxel chemotherapie en werd vervolgens AC chemotherapie elke 3 weken gegeven. Dit is omgekeerd aan het gebruikelijke schema in de huidige Nederlandse praktijk, waarin gestart wordt met AC in een dense schema (2 in plaats van 3 weken, met G-CSF ondersteuning) gevolgd door paclitaxel ± carboplatin. Het advies is om het huidige Nederlandse schema te handhaven.

In de KEYNOTE-522 studie werd het effect van pembrolizumab onderzocht bij patiënten met een niet gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom, toegevoegd aan neoadjuvante chemotherapie en in adjuvante setting als monotherapie. De EMA en commissie BOM heeft pembrolizumab goedgekeurd voor de behandeling van volwassenen met een lokaal gevorderd of vroeg stadium tripelnegatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief, als neoadjuvante behandeling in combinatie met chemotherapie en voortgezet als monotherapie in adjuvante setting. Momenteel lopen bij mammacarcinoom studies naar de waarde van adjuvante immuuntherapie na eerdere neoadjuvante behandeling (Optimice-pCR studie en NSABP B-59/GBG 96-GeparDouze) en zijn toekomstige studies naar 'fine-tuning' van gebruik van chemotherapie en/of immuuntherapie interessant.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten in de curatieve setting vinden over het algemeen de event-free survival (EFS) en overall survival (OS) het meest belangrijk naast kwaliteit van leven. De verlenging van EFS met pembrolizumab toegevoegd aan neoadjuvante chemotherapie en adjuvant als monotherapie werd waargenomen in alle subgroepen (Schmid, 2022). Zowel de EFS als het hogere percentage patiënten met een pathologische complete respons bij toevoeging van pembrolizumab aan neoadjuvante chemotherapie was onafhankelijk van de PD-L1-expressie. Overlevingsdata zijn nog niet matuur. Na verdere follow-up sinds het vorige rapport zijn er geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd.

Aangezien pembrolizumab gerelateerde bijwerkingen ernstig en permanent kunnen zijn, is Zorgvuldige screening op en behandeling van veelvoorkomende toxiciteiten vereist. De perioperatieve behandeling met pembrolizumab wordt op basis van significante verbetering van EFS en pCR geadviseerd indien er geen contraindicaties zijn voor behandeling met immuuntherapie (bijvoorbeeld actieve autoimmuunziekte) (Schmid, 2022; Schmid, 2020).

De voor- en nadelen van de verschillende behandelopties dienen met de patiënt besproken te worden via de vier stappen van samen beslissen en met behulp van een time out.

Kosten (middelenbeslag)

Het toevoegen van pembrolizumab resulteert in een significante verbetering van EFS welke voldoet aan de PASKWIL-criteria (conform Advies commissie BOM, 2023).

De neoadjuvante en adjuvante behandeling wordt geadviseerd indien er geen contraindicaties zijn voor behandeling met immuuntherapie (bijvoorbeeld actieve autoimmuunziekte) (Schmid, 2022).

Er is nog geen besluit genomen over vergoeding van pembrolizumab vanuit het basispakket.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Dit is gesteund door de EMA en commissie BOM en afhankelijk van de vergoeding door zorgverzekeraars.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De perioperatieve behandeling met pembrolizumab wordt geadviseerd indien er geen contraindicaties zijn voor behandeling met immuuntherapie (bijvoorbeeld actieve autoimmuunziekte) (Schmid, 2022).

Gezien de bewezen overlevingswinst blijft het advies om dose dense AC chemotherapie (ddAC) te geven (EBCTCG, 2019). Op basis van het werkingsmechanisme van anti-PD(L)1 en andere studies bij TNBC met dose dense AC zijn er geen aanwijzingen dat dose dense schema's dan wel het gebruik van G-CSF schadelijk zijn indien gegeven samen met anti-PD1(L)1 (Mittendorf, 2020; Loibl, 2019).

In de KEYNOTE-522 studie werd pembrolizumab elke 3 weken gegeven, wat bij een dose dense AC schema van 2 weken extra bezoek aan de dagbehandeling voor de patiënt betekent. Geadviseerd wordt om analoog aan de huidige behandeling met pembrolizumab bij melanoom en NSCLC bij het neoadjuvante chemotherapieschema van 4 x ddAC (q 2 wkn) gevolgd door 4 x paclitaxel (+/- carboplatin) (q 3 wkn) pembrolizumab in een schema van 400mg elke 6 weken toe te dienen (zie ook Farmacotherapeutisch Kompas).

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland worden patiënten met een triple negatieve borstkanker (TNBC) die in aanmerking komen voor neoadjuvante chemotherapie behandeld met dose dense AC (ddAC q2 weken) gevolgd door 12 keer wekelijks paclitaxel, meestal gecombineerd met 4 kuren carboplatin q3 weken.

Naar aanleiding van de fase III KEYNOTE-522 studie (Schmid, 2022) beoordelen we de vraag betreffende het toevoegen van pembrolizumab (anti-PD1) aan de behandeling met neoadjuvante chemotherapie bij patiënten met stadium II/III TNBC.

Conclusies

Event-free survival

<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests that checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy increases the event-free survival when compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer.</p> <p><i>Source: Mittendorf, 2020; Nanda, 2020; Schmid, 2022</i></p>
-----------------------------	---

Overall survival

<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence is uncertain about the effect of checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy on overall survival when compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer.</p> <p><i>Source: Schmid, 2022</i></p>
-----------------------------	---

Pathologic complete response

Low GRADE	<p>The evidence suggests that checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy increases the pathologic complete response when compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer.</p> <p><i>Source: Gianni, 2022; Loibl, 2019; Mittendorf, 2020; Nanda, 2020; Schmid, 2020</i></p>
------------------	---

Toxicity

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy on toxicity when compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer.</p> <p><i>Source: Tarantino, 2021</i></p>
-----------------------	---

Quality of life

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy on quality of life when compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer.</p> <p><i>Source: Barrios, 2022</i></p>
-----------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

Tarantino (2021) conducted a systematic review and meta-analysis to compare the activity of chemotherapy combined with programmed cell death 1 (PD1) or programmed cell death ligand 1 (PD-L1) blockade versus chemotherapy alone as neoadjuvant treatment for triple negative breast cancer (TNBC) patients. Multiple databases (PubMed, Cochrane CENTRAL and EMBASE) were searched up to November 2020. Randomized controlled trials comparing neoadjuvant chemotherapy (NACT) plus PD1 or PD-L1 to NACT alone in TNBC patients were included. Five RCTs (Gianni, 2019; Loibl, 2019; Mittendorf, 2020; Nanda, 2020; Schmid, 2020) with a total of 1496 patients were included, of whom 820 (55%) received PD-(L)1 blockade with NACT and 676 (45%) received NACT. Four trials adopted an anthracycline- and taxane-based neoadjuvant chemotherapy (dose dense or non-dose dense) and two trials included a platinum agent. Adjuvant treatment also differed between the trials (pembrolizumab, atezolizumab, capecitabine, anthracyclines or physician's choice). Four trials reported the tumor PD-L1 status, which was positive in most patients (944 patients versus 422 patients). The systematic review assessed the outcomes event-free survival, pathological complete response and toxicity. Results of subgroup analyses for PD-L1 expression and risk profile were also reported. It should be noted that the neoadjuvant chemotherapy schedules and the adjuvant treatment in the studies were not entirely similar to the current Dutch medical practice.

Gianni (2022) reported the complete results of the NeoTRIP study (Gianni, 2019). The results of the study by Gianni (2019) were only available as an abstract at the time of publication of the systematic review.

Barrios (2022) reported patient-reported outcome data from the IMpassion031 study (Mittendorf, 2020). Physical function, role function and health-related quality of life were assessed (QLQ-C30 and FACT-G single-item GP5).

Schmid (2022) reported the results for event-free survival and additional efficacy and safety data of the KEYNOTE-522 study (Schmid, 2020).

To the best of our knowledge, no follow-up results of the GeparNuevo study (Loibl, 2019) and the I-SPY2 study (Nanda, 2020) were published.

Results

Event-free survival (*crucial*)

Three studies reported event-free survival.

Schmid (2022) reported a HR of 0.61 (95% CI: 0.46 to 0.82) in favor of PD-(L)1 blockade with NACT after a follow-up of 39.1 months. This was considered clinically relevant.

Mittendorf (2020) reported a HR of 0.76 (0.40 to 1.44) in favor of PD-(L)1 blockade with NACT after a follow-up of 20.6 months. This was not considered clinically relevant.

Nanda (2020) reported a HR of 0.60 (95% CI: not reported) in favor of PD-(L)1 blockade with NACT after 2.8-3.5 years of median follow-up depending on the arm. This was considered clinically relevant.

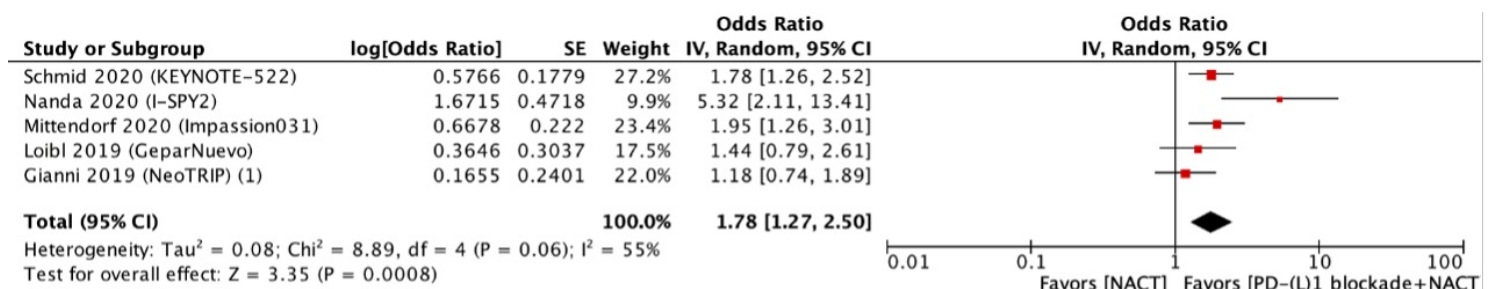
Overall survival (*crucial*)

Overall survival was not reported in the systematic review of Tarantino (2021).

Schmid (2022) reported that 80 patients (10.2%) in the group with PD-(L)1 blockade and NACT died and 55 patients (14.1%) in the NACT alone group after a follow-up of 39.1 months. The hazard ratio (HR) was 0.72 (95% CI 0.51 to 1.02) in favor of PD-(L)1 blockade with NACT. This was considered not clinically relevant.

Pathological complete response (*important*)

Five studies reported pCR (figure 1). The pooled odds ratio (OR) was 1.78 (95% CI: 1.27 to 2.50) with an I^2 of 55% in favor of PD-(L)1 blockade with NACT. The pCR rate difference in each individual study was higher than 5% in favor of PD-(L)1 blockade with NACT (Schmid 2020: 65% vs. 51%, Nanda 2020: 60% vs. 22%, Mittendorf 2020: 58% vs. 41%, Loibl 2019: 53% vs. 44%, Gianni 2022: 49% vs. 44%). This was considered clinically relevant.



Footnotes

(1) Data extracted from NeoTRIP trial, Gianni (2022)

Figure 1. Outcome pathological complete response with neoadjuvant chemotherapy plus PD1 or PD-L1 versus neoadjuvant chemotherapy alone

Toxicity (important)

Tarantino (2021) reported a pooled OR of 1.30 (95% CI: 0.74 to 2.29) for grade 3 and 4 adverse events in favor of NACT. The individual ORs per study were not reported.

Schmid (2022) reported adverse events of grade ≥ 3 in 82.4% of the PD-(L)1 blockade with NACT group and in 78.7% of the NACT group. Treatment-related AEs grade ≥ 3 occurred in 77.1% and 73.3% of the patients, respectively. Immune-mediated AEs grade ≥ 3 occurred in 12.9% and 1.0% of the patients, respectively. These differences were considered not clinically relevant.

Nanda (2020) reported grade 3-4 adverse events and adverse events of special interest (including immune-related toxic effects) but did not report total percentages for both groups.

Mittendorf (2020) reported grade 3-4 adverse events in 63% of the PD-(L)1 blockade with NACT group and in 60% of the NACT group. Treatment-related AEs grade ≥ 3 occurred in 57% and 53% of the patients, respectively. AEs of special interest grade ≥ 3 occurred in 15% and 12% of the patients, respectively. These differences were considered not clinically relevant.

Loibl (2019) reported grade 3-4 adverse events and adverse events of special interest but did not report total percentages for both groups.

Gianni (2022) reported drug-related adverse events of grade ≥ 3 in 77.5% of the PD-(L)1 blockade with NACT group and in 70% of the NACT group. This difference was considered not clinically relevant.

Quality of life (important)

Quality of life was not reported in the systematic review of Tarantino (2021).

Barrios (2022) reported global health status (GHS)/health-related quality of life (HRQoL) and physical and role functioning (EORTC QLQ-C30 and FACT-G single-item GP5). The mean values on baseline were similar in the two groups. Study assessments were done on the first day of each cycle, at the treatment discontinuation visit and during follow-up (year 1: every 3 months, year 2 and 3: every 6 months, thereafter: annually). Results were graphically reported.

The GHS/QoL score at 12 months was 86.9 for the PD-(L)1 blockade with NACT group and 82.9 for the NACT group. The physical functioning score at 12 months was 82.7 for the PD-(L)1 blockade with NACT group and 86.6 for the NACT group. The role functioning score at 12 months was 74.9 for the PD-(L)1 blockade with NACT group and 83.6 for the NACT group. These differences were considered not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

The evidence was derived from a systematic review of RCTs. Therefore, the level of evidence starts at high GRADE.

Event-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **event-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, limited information and lacking quality

assessment of individual studies); and number of included patients (-1; imprecision because the confidence interval includes the possibility of no effect or a favourable effect). Therefore, the evidence was graded as low.

Overall survival

Although the duration of follow-up at the time of this analysis (39.1 month) precludes the assessment of mature data regarding overall survival and follow-up, data are awaited. The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, limited information and lacking quality assessment of individual studies); and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore, the evidence was graded as low.

Pathological Complete Response

The level of evidence regarding the outcome measure **pathological complete response** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, limited information and lacking quality assessment of individual studies); and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore, the evidence was graded as low.

Toxicity

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, limited information and lacking quality assessment of individual studies); applicability (-1; bias due to indirectness regarding the outcome); and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore, the evidence was graded as very low.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, limited information and lacking quality assessment of individual studies); applicability (-1; bias due to indirectness regarding the outcome); and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore, the evidence was graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy when compared with neoadjuvant chemotherapy alone on event-free survival, overall survival, toxicity, quality of life and pathological Complete Response (pCR) in patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer?

P: Patients with stage 2-3 triple-negative breast cancer (TNBC)

I: Checkpoint inhibitor therapy in combination with neoadjuvant chemotherapy

C: Neoadjuvant chemotherapy alone

O: Event-free survival, overall survival, pathologic complete response, toxicity, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered event-free survival and overall survival as critical outcome measures for decision making; and pathologic complete response, toxicity and quality of life as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Event-free survival: >5% or >3% and Hazard Ratio (HR)<0.7
- Overall survival: >5% or >3% and HR<0.7
- Pathologic complete response: >5% or >3% and Odds Ratio (OR)<0.7
- Toxicity: lethal complications ³5% or serious complications ³25%
- Quality of life: ³10 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other validated quality of life instruments

Search and select (Methods)

The search was developed for both the neoadjuvant setting (this module) and the metastasized setting. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 03-08-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1079 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials;
- full-text English language publication;
- complying with the PICO criteria.

The guideline development group only screened the 322 systematic reviews. Twenty-three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twenty-two studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included. Additionally, results of follow-up studies of primary RCTs included in the systematic review were analyzed.

Results

One systematic review (Tarantino, 2021) was included in the analysis of the literature. This systematic review included five RCTs. Data from three follow-up studies or analyses of the primary RCTs included in the systematic review were added, among which the landmark paper of Schmid (2022). Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Barrios CH, Saji S, Harbeck N, Zhang H, Jung KH, Patel S, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Chui SY, Mittendorf EA. Patient-reported outcomes from a randomized trial of neoadjuvant atezolizumab-chemotherapy in early triple-negative breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2022 Sep 19;8(1):108. doi: 10.1038/s41523-022-00457-3. PMID: 36123366; PMCID: PMC9485121.
- 2 - Bonadio RC, Tarantino P, Testa L, Punie K, Pernas S, Barrios C, Curigliano G, Tolaney SM, Barroso-Sousa R. Management of patients with early-stage triple-negative breast cancer following pembrolizumab-based neoadjuvant therapy: What are the evidences? *Cancer Treat Rev*. 2022 Nov;110:102459. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102459. Epub 2022 Aug 18. PMID: 35998514.
- 3 - Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials. *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1440-1452. doi: 10.1016/S0140-6736(18)33137-4. Epub 2019 Feb 8. PMID: 30739743; PMCID: PMC6451189.
- 4 - Gianni, L., Huang, C.-S., Egle, D., Et, A., 2019. Pathologic Complete Response (pCR) to Neoadjuvant Treatment With or Without Atezolizumab in Triple Negative, Early High-Risk and Locally Advanced Breast Cancer. NeoTRIPaPDL1 Michelangelo Randomized Study. *Sabcs*.
- 5 - Gianni L, Huang CS, Egle D, Bermejo B, Zamagni C, Thill M, Anton A, Zambelli S, Bianchini G, Russo S, Ciruelos EM, Greil R, Semiglazov V, Colleoni M, Kelly C, Mariani G, Del Mastro L, Maffei I, Valagussa P, Viale G. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol*. 2022 May;33(5):534-543. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.004. Epub 2022 Feb 17. PMID: 35182721.
- 6 - Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngio SF, Takeda K, Young A, O'Donnell JS, Allen S, Smyth MJ, Teng MW. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov*. 2016 Dec;6(12):1382-1399. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0577. Epub 2016 Sep 23. PMID: 27663893.
- 7 - Loibl S, Untch M, Burchardi N, Huober J, Sinn BV, Blohmer JU, Grischke EM, Furlanetto J, Tesch H, Hanusch C, Engels K, Rezai M, Jackisch C, Schmitt WD, von Minckwitz G, Thomalla J, Kümmel S, Rautenberg B, Fasching PA, Weber K, Rhiem K, Denkert C, Schneeweiss A. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1279-1288. doi: 10.1093/annonc/mdz158. Erratum in: *Ann Oncol*. 2022 Jul;33(7):743-744. PMID: 31095287.
- 8 - Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, Im YH, Lee ES, Yokota I, Kuroi K, Im SA, Park BW, Kim SB, Yanagita Y, Ohno S, Takao S, Aogi K, Iwata H, Jeong J, Kim A, Park KH, Sasano H, Ohashi Y, Toi M. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017 Jun 1;376(22):2147-2159. doi: 10.1056/NEJMoa1612645. PMID: 28564564.
- 9 - Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, Saji S, Jung KH, Hegg R, Koehler A, Sohn J, Iwata H, Telli ML, Ferrario C, Punie K, Penault-Llorca F, Patel S, Duc AN, Liste-Hermoso M, Maiya V, Molinero L, Chui SY, Harbeck N. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1090-1100. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31953-X. Epub 2020 Sep 20. PMID: 32966830.
- 10 - Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, Chien AJ, Forero-Torres A, Ellis E, Han H, Clark A, Albain K, Boughey JC, Jaskowiak NT, Elias A, Isaacs C, Kemmer K, Helsten T, Majure M, Stringer-Reasor E, Parker C, Lee MC, Haddad T, Cohen RN, Asare S, Wilson A, Hirst GL, Singhrao R, Steeg K, Asare A, Matthews JB, Berry S, Sanil A, Schwab R, Symmans WF, van 't Veer L, Yee D, DeMichele A, Hylton NM, Melisko M, Perlmutter J, Rugo HS, Berry DA, Esserman LJ. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol*. 2020 May 1;6(5):676-684. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.6650. PMID: 32053137; PMCID: PMC7058271.
- 11 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Pembrolizumab en chemotherapie in neoadjuvante en adjuvante setting bij het tripelnegatief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2023;26(1).
- 12 - Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M,

Foukakis T, Fasching PA, Cardoso F, Untch M, Jia L, Karantza V, Zhao J, Aktan G, Dent R, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 27;382(9):810-821. doi: 10.1056/NEJMoa1910549. PMID: 32101663.

13 - Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, Denkert C, Park YH, Hui R, Harbeck N, Takahashi M, Untch M, Fasching PA, Cardoso F, Andersen J, Patt D, Danso M, Ferreira M, Mouret-Reynier MA, Im SA, Ahn JH, Gion M, Baron-Hay S, Boileau JF, Ding Y, Tryfonidis K, Aktan G, Karantza V, O'Shaughnessy J; KEYNOTE-522 Investigators. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):556-567. doi: 10.1056/NEJMoa2112651. PMID: 35139274.

14 - Tarantino P, Gandini S, Trapani D, Criscitiello C, Curigliano G. Immunotherapy addition to neoadjuvant chemotherapy for early triple negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Mar;159:103223. doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103223. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33482345.

15 - Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, Gelber RD, de Azambuja E, Fielding A, Balmaña J, Domchek SM, Gelmon KA, Hollingsworth SJ, Korde LA, Linderholm B, Bandos H, Senkus E, Suga JM, Shao Z, Pippas AW, Nowecki Z, Huzarski T, Ganz PA, Lucas PC, Baker N, Loibl S, McConnell R, Piccart M, Schmutzler R, Steger GG, Costantino JP, Arahmani A, Wolmark N, McFadden E, Karantza V, Lakhani SR, Yothers G, Campbell C, Geyer CE Jr; OlympiA Clinical Trial Steering Committee and Investigators. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):2394-2405. doi: 10.1056/NEJMoa2105215. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34081848; PMCID: PMC9126186.

16 - Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant checkpoint blockade. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):475-484. doi: 10.1038/s41591-020-0829-0. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32273608.

Borstkanker - Responseevaluatie en herstadiëring

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Conclusies

Tussentijdse responseevaluatie

Niveau 2	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
Niveau 3	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
Niveau 2	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

Niveau 1	Een pCR van eerder aangetaste okselklieren treedt op in 30-45 % van de patiënten. A2 Fisher 1997, Straver 2009, Bear 2003, Erbes 2014
Niveau 2	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
Niveau 1	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
Niveau 1	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

Niveau 1	<p>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.</p> <p>A2 Kuehn 2013, Boughey 2013, Boughey 2015, Boughey 2016, Boileau 2015,</p>
Niveau 1	<p>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)</p> <p>A2 Donker 2014, Kuehn 2013</p>
Niveau 2	<p>Bij de cN+ uitgangssituatie resulteert een selectieve okselklierverwijdering van een vooraf gemarkeerde positieve klier (bijvoorbeeld MARI), <u>gecombineerd met</u> een SWK-biopsie, in een lage FNR van 2%,.</p> <p>C Caudle 2016</p>

Samenvatting literatuur

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 Prevost (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 ≥ 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 resorbeerbare clip (i.g.v. clip is lokalisatie m.b.v. 1-25 zaadje of draadgeleide 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Locoregionale behandeling na neoadjuvante therapie

Aanbeveling

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 MARL 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 uitgangs 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.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Borstsparende therapie na neoadjuvante systemische therapie leidt niet tot meer lokale recidieven.</p> <p>A1 Mieog 2007 B Soucy 2008</p>
Niveau 2	<p>Bij patiënten met ypN+ ziekte is de kans op een locoregionaal recidief sterk verhoogd.</p> <p>A2 Mamounas 2012</p>

Niveau 2	<p>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.</p> <p>A2 Mamoumas 2012</p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p>A2 Cortazar 2014</p>

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Chirurgie

Aanbeveling

Aanbevelingen staan gebundeld.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 uitgebreidheid 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 gereseceerde 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 [Landercaasper 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 betreffend.

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 MRI 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 uitgewezen 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Radiotherapie

Aanbeveling

Aanbevelingen staan gebundeld.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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+ voorsnog 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 geïnccludeerd 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Systemische therapie na neoadjuvante therapie

Aanbeveling

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 31-12-2017

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Inflammatoire borstkanker

Aanbeveling

Diagnostiek

Inflammatoire borstkanker is een klinische diagnose. Primair kenmerk is erytheem in >1/3e deel van de borst, al dan niet met oedeem of peau d'orange. Meestal is er geen palpabele zwelling. Let op de korte anamnese, <6 maanden (i.t.t. locally advanced borstkanker), geen borstvoeding of recente zwangerschap en gebrek aan reactie op antibiotica.

Aanvullende diagnostiek bestaat uit een huidbiopsie (afwezigheid van lymfovasculaire embolieën sluit inflammatoire borstkanker niet uit) en radiologische evaluatie middels mammografie, echo en een MRI en stadiëringsonderzoek (FDG-PET/CT).

Behandeling

Spoedige start (bij voorkeur <2 weken na diagnose) met neoadjuvante combinatiechemotherapie (inclusief antracycline en taxanen), met anti-HER2 therapie indien HER2 positief. Daarna optimale lokale behandeling (bij voorkeur óók in gemetastaseerde setting) middels GRM en radiotherapie inclusief okselregio en thoraxwand.

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 2	<p>Inflammatoire borstkanker komt bij relatief jonge vrouwen voor en is een onafhankelijke ongunstige predictieve factor voor overleving.</p> <p>B Robertson 2010, Dawood 2011, Fouad 2015</p>
Niveau 3	<p>Inflammatoire borstkanker is een klinische diagnose, met erytheem >1/3^e deel van de borst. I.t.t. locally advanced borstkanker is de anamnese kort <6 maanden. Afwezigheid van borstvoeding of recente zwangerschap, en geen reactie op antibiotica ondersteunen de diagnose.</p> <p>C Internationale expert panel consensus 2011</p>
Niveau 2	<p>Inflammatoire borstkanker heeft een hoge a priori kans op afstandsmetastasen. Bij primaire diagnose heeft stadiëringsonderzoek met FDG-PET/CT een hogere gevoeligheid dan conventionele beeldvorming.</p> <p>B Dawood 2011, Groheux 2013</p>

Niveau 2	Inflammatoire borstkanker is primair irresectabel vanwege de huidbetrokkenheid. Neo-adjuvante systeemtherapie (chemotherapie met antracyclines en taxanen, anti-HER2 therapie als HER2 positief) verbetert de overleving. B Christofanilli 2004, Dawood 2012
Niveau 1	Na neoadjuvante therapie omvat optimale lokale therapie een gemodificeerde radicale mastectomie en radiotherapie in ieder geval inclusief oksel en thoraxwand. A1 ABC 3 guidelines Cardoso 2017
Niveau 3	Optimale lokale therapie heeft mogelijk ook in gemetastaseerde setting een gunstige invloed op overleving. C Internationale expert panel consensus 2011, Dawood 2012, Makower 2013

Samenvatting literatuur

Inleiding

Inflammatoire borstkanker, ook wel bekend als ‘mastitis carcinomatosa’ of ‘inflammatory breast cancer’ (IBC), komt zelden voor en omvat minder dan 1% van alle borstkankers. Inflammatoire borstkanker presenteert zich bij relatief jonge patiënten met een mediane leeftijd van 56 jaar. Inflammatoire borstkanker heeft een agressief beloop, met bij primaire diagnose al lymfklier- en afstandsmetastasen in respectievelijk tot 85% en 40% van de patiënten [Robertson 2010]. Ten opzichte van niet-inflammatoire borstkanker is inflammatoire borstkanker een onafhankelijke ongunstige prognostische factor voor overleving (HR 1,43; 95%CI 1,10-1,86), en in gemetastaseerde setting is de overleving significant korter (mediaan 2,3 versus 3,4 jaar) Dawood 2011, Fouad 2015].

Diagnose

Inflammatoire borstkanker is een klinische diagnose, en wordt volgens de TNM classificatie van de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) genoteerd als T4d borstkanker [Dawood 2011]. De anamnese is kort, met klachten van een zwaar voelende, vergrote, pijnlijke, jeukende of warme borst, die ontstaan zijn in hooguit 6 maanden (i.t.t. locally advanced borstkanker). Bij lichamelijk onderzoek is >1/3^e deel van de borst oedemateus, erythemateus, al dan niet met het ‘peau d’orange’ beeld, meestal zonder palpabele zwelling. Een histologisch biopt van de aangedane huid is noodzakelijk voor het pathologisch bevestigen van invasief carcinoom. Inflammatoire borstkanker is relatief vaak triple negatief (met afwezigheid van receptoren voor oestrogeen, progesteron en HER2; 20-30% versus 10% bij borstkanker algemeen), of juist HER2 positief (30-45% versus 15%) [Dawood 2012]. Verder wordt bij 90% verhoogde E-cadherine expressie gevonden, en bij 75% van de gevallen typische lymfovasculaire tumorembolieën. Er zijn geen specifieke radiologische onderzoeken om de diagnose inflammatoire borstkanker vast te stellen. Wel is, naast de standaard diagnostiek met mammografie en eventueel echo, een MRI van belang om de lokale uitbreiding te evalueren.

Daarnaast is stadiëringsonderzoek aangewezen, gezien de grote à priori kans op metastasen. Met FDG-PET/CT kunnen bij inflammatoire borstkanker tot 13% meer metastasen gedetecteerd worden dan met conventionele beeldvorming [Groheux 2013].

Behandeling

Inflammatoire borstkanker dient neoadjuvant behandeld te worden, aangezien primair lokale behandeling bij tot 50% van de patiënten tot een lokaal recidief leidt met uiteindelijk een infaust beloop. Neoadjuvante behandeling bestaat uit chemotherapie (antracyclines en taxanen) en anti-HER2 therapie bij HER2-positieve ziekte en dient snel (bij voorkeur <2 weken na diagnose) te starten (Internationale expert panel consensus, 2011) [Cristofanilli 2004, Dawood 2011, ABC 3 guidelines Cardoso 2017]. Na de neoadjuvante behandeling is niet-sparende chirurgie geboden van borst en oksel, in de vorm van een radicale gemodificeerde mastectomie. Vrije snijvlakken sluiten verdere huiduitbreiding door tumorembolieën niet uit, waardoor aanvullende radiotherapie van de thoraxwand noodzakelijk is [Makower 2013]. Een dergelijke intensieve lokale behandeling lijkt zowel bij aan- als afwezigheid van afstandsmetastasen zinvol te zijn. In een analyse van de Amerikaanse Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) data resulteerde chirurgie in een halvering van het overlijdensrisico, bij patiënten met gemetastaseerde inflammatoire borstkanker [Dawood 2012]. Lokale controle heeft bij deze ziekte dus vermoedelijk een gunstig effect op het systemische ziektebeloop.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Phyllodestumoren

De module bestaat uit meerdere submodules:

- Beeldvorming en pathologie
- Radiotherapie
- Resectiemarges
- Systemische therapie
- Nacontrole

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd :

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Phyllodes - Diagnostiek

De module bestaat uit een submodule:

- Beeldvorming en pathologie

Phyllodestumoren - Beeldvorming en pathologie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van beeldvorming en weefsel diagnostiek bij phyllodestumoren?

Aanbeveling

- Verricht niet standaard een preoperatieve MRI-scan bij phyllodestumoren.
- Verricht niet standaard een MRI-scan in de postoperatieve screening bij een benigne of maligne phyllodestumor.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De toegevoegde waarde van MRI in het diagnostisch traject bij verdenking op een phyllodestumor is tot op heden niet onderzocht. De systematische search van de scoping review van Bogach (2022) leverde geen studies op over de diagnostische accuratesse van MRI in aanvulling op echografie, XMG en biopsie. Analoog aan de beeldvorming bij diagnostiek van overige mammatumoren is er geen indicatie voor het standaard verrichten van MRI in de diagnostische work-up.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

De aanbevelingen sluiten aan bij de huidige praktijk waarin een MRI niet standaard wordt verricht bij de diagnostiek van mammatumoren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Als beeldvormend onderzoek van phyllodestumoren volstaat, net zoals bij borstkanker, screeningsmammografie al dan niet in combinatie met echografie.

Onderbouwing

Achtergrond

Phyllodestumoren en fibroadenomen kunnen niet betrouwbaar van elkaar onderscheiden worden middels MRI (Wurdinger, 2005). Wanneer een phyllodestumor is gediagnostiseerd middels dikkenaald biopsie kan MRI in uitzonderlijke gevallen de uitgebreidheid iets nauwkeuriger bepalen (Tan, 2012).

Pathologie

Phyllodestumoren zijn fibroepitheliale laesies van de borst. Histologisch kunnen ze lijken op fibroadenomen en onderscheiden zich door stromale hypercellulariteit en de karakteristieke 'klaverblad' architectuur (Tan, 2016). Phyllodestumoren worden onderverdeeld in benigne, borderline en maligne op basis van de World Health Organization (WHO) criteria voor classificatie van phyllodestumoren (zie tabel 1) (Lakhani, 2012). Deze criteria evalueren de histologische tumorbegrenzing, stromale cellulariteit, stromale atypie, mitotische activiteit en stromale overgroei. Phyllodestumoren kunnen zich presenteren met eigenschappen die in meer dan een categorie vallen, wat de beoordeling van deze tumoren moeilijk maakt.

Table 1 WHO Classification of phyllodes tumors

Criteria	Benign	Borderline	Malignant
Tumor border	Well-defined	Well-defined; may be focally infiltrative	Infiltrative
Stromal cellularity	Cellular, usually mild	Cellular, usually moderate	Cellular, usually marked and diffuse
Stromal cell atypia	None to mild	Mild or moderate	Marked
Mitotic activity	<5 per HPF	5–9 per HPF	>10 per HPF
Stromal overgrowth	Absent	Absent or very focal	Often present
Malignant heterologous elements	Absent	Absent	May be present

Tan PH, Tse G, Lee A, *et al.* Fibroepithelial tumours. In: Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, *et al.* editors. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press, 2012:142-7. HPF, high power field.

Conclusies

Positive predictive value

- GRADE	<p>No studies were found that assessed the positive predictive value of MRI in addition to ultrasound, XMG and biopsy compared to ultrasound, XMG and biopsy without MRI in the diagnostic trajectory of patients with a suspected phyllodes tumor.</p> <p><i>Source:</i> -</p>
-------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Positive predictive value

No studies were found that assessed the positive predictive value of MRI in addition to ultrasound, XMG and biopsy compared to ultrasound, XMG and biopsy without MRI in the diagnostic trajectory of patients with a suspected phyllodes tumor.

Level of evidence of the literature

Positive predictive value

The level of evidence could not be assessed for the outcome positive predictive value, as no studies were found on the value of MRI in addition to ultrasound, XMG and biopsy in the diagnostic trajectory of patients with a suspected phyllodes tumor.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the value of MRI in addition to ultrasound, XMG and biopsy in the diagnostic trajectory of patients with a suspected phyllodes tumor?

P: patients with suspected phyllodes tumor

I: MRI in addition to ultrasound + XMG + biopsy

C: ultrasound + XMG + biopsy
R: pathological examination
O: diagnostic accuracy (positive predictive value subtype)

Relevant outcome measures

The guideline development group considered diagnostic accuracy as a critical outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define minimally clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

Bogach (2022) published a scoping review of the literature on phyllodes tumors. The included papers resulting from the systematic search were reviewed for eligibility.

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Cochrane CENTRAL were searched with relevant search terms until 10-08-2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. In total, 183 papers were included. Six studies reported on MRI. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- Full-text English language publication;
- Complying with the PICO criteria.

After reading the full text, six studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bogach J, Shakeel S, Wright FC, Hong NJL. Phyllodes Tumors: A Scoping Review of the Literature. Ann Surg Oncol. 2022 Jan;29(1):446-459. doi: 10.1245/s10434-021-10468-2. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296360.
- 2 - Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van de Vijver MJ, editors. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. Lyon: IARC Press; 2012.
- 3 - Tan BY, Acs G, Apple SK, Badve S, Bleiweiss IJ, Brogi E, Calvo JP, Dabbs DJ, Ellis IO, Eusebi V, Farshid G, Fox SB, Ichihara S, Lakhani SR, Rakha EA, Reis-Filho JS, Richardson AL, Sahin A, Schmitt FC, Schnitt SJ, Siziopikou KP, Soares FA, Tse GM, Vincent-Salomon A, Tan PH. Phyllodes tumours of the breast: a consensus review. Histopathology. 2016 Jan;68(1):5-21.
- 4 - Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, Wang X, Mao J, Shen X. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. Eur J Radiol. 2012 Jan;81(1):e62-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2011.01.085. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353414.
- 5 - Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, Marx C, Raabe G, Schneider A, Kaiser WA. Differentiation of phyllodes breast tumors

from fibroadenomas on MRI. AJR Am J Roentgenol. 2005 Nov;185(5):1317-21. doi: 10.2214/AJR.04.1620. PMID: 16247156.

Phyllodes - Behandeling

De module bestaat uit meerdere submodules:

- Radiotherapie
- Resectiemarges
- Systemische therapie

Phyllodestumoren - Radiotherapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van adjuvante radiotherapie na de chirurgische behandeling van een borderline of maligne phyllodestumor?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van adjuvante radiotherapie na resectie van een borderline phyllodestumor met een vrije resectiemarge?
2. Wat is de plaats van adjuvante radiotherapie na resectie van een borderline phyllodestumor met een positieve resectiemarge?
3. Wat is de plaats van adjuvante radiotherapie na resectie van een maligne phyllodestumor met een vrije resectiemarge?
4. Wat is de plaats van adjuvante radiotherapie na resectie van een maligne phyllodestumor met een positieve resectiemarge?

Aanbeveling

Maligne phyllodestumoren:

- Bij maligne phyllodestumoren na radicale borstsparende chirurgie wordt postoperatieve radiotherapie op de gehele borst aanbevolen
- Verricht een re-excisie na irradicale borstsparende chirurgie van een maligne phyllodestumor. Indien dit technisch niet mogelijk is, overweeg dan radiotherapie met een boost.
- Overweeg bij maligne phyllodestumoren na irradicale ablatie postoperatieve radiotherapie van de thoraxwand.

Borderline phyllodestumoren:

- Verricht een re-excisie bij borderline phyllodestumoren na irradicale resectie (ablatie of borstsparend). Indien dit niet mogelijk of niet wenselijk is, overweeg dan radiotherapie met een boost.

Radiotherapieschema's:

- Radiotherapieschema's die overwogen kunnen worden na een radicale resectie zijn 50 Gy/2 Gy of 40,05 Gy/2,67 Gy.
- Overweeg bij een irradicale resectie waarbij re-excisie niet mogelijk is een boost te geven (bijvoorbeeld sequentieel 10 Gy/2 Gy of een geïntegreerde boost van 20 fracties met 2,2 resp. 2,67 Gy).

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de systematische review van Chao (2019) worden verschillende studies over de effectiviteit van radiotherapie bij patiënten met een phyllodestumor besproken. Er werden klinisch relevante verschillen gevonden voor het effect van radiotherapie op lokaal recidief en totale overleving, maar de bewijskracht was

zeer laag. Er werden geen data gerapporteerd over complicaties.

Er werden slechts observationele cohortstudies geïncludeerd in de systematische review van Chao (2019), omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gepubliceerd over radiotherapie bij phyllodestumoren. De resultaten werden niet dusdanig gepresenteerd dat er afzonderlijke conclusies konden worden getrokken voor de vooraf gedefinieerde relevante subgroepen (borderline of maligne phyllodestumor met vrije of positieve resectiemarge). Dit maakt het bewijs indirect. Bovendien was er sprake van risk of bias, met name omdat er niet gecorrigeerd werd voor mogelijke confounders. Tot slot was het aantal events voor de uitkomsten lokaal recidief en totale overleving laag. Dit alles resulteert in een zeer lage bewijskracht. Chao (2019) suggereert dat radiotherapie het lokaal recidief risico met een factor 2 tot 3 vermindert (van 19% naar 8%). Een latere studie met 58 patiënten behandeld in één instituut voor een borderline of maligne phyllodestumor bevestigt deze bevinding met een 5-jaars lokaal recidief vrije overleving van resp. 90% en 42% met en zonder radiotherapie (Boutrus, 2021). Evenals een retrospectieve, multicenter studie met 212 maligne phyllodestumoren, waarin radiotherapie leidde tot een significante daling van het lokaal recidief risico (HR: 0.37).

Choi (2019) identificeert in multivariate analyse de volgende risicofactoren voor lokaal recidief na maligne phyllodes: sparende chirurgie, tumorgrootte > 5 cm en positieve marges. Voor borderline phyllodestumoren bleek alleen een positieve resectiemarge een onafhankelijke risicofactor voor lokaal recidief.

Alhoewel de door Choi gerapporteerde overleving na chirurgie plus radiotherapie beter was dan na chirurgie alleen (disease-free survival rate: 93% vs. 70%, overall survival rate: 96% vs. 76%) was deze overleving met radiotherapie vergelijkbaar aan die uit de Surveillance, Epidemiology, and End Results database (SEER), waarin de meeste patiënten met alleen chirurgie behandeld waren. Dit suggereert confounding. De kanker-specifieke overleving na 5, 10 en 15 jaar was voor vrouwen in de SEER database respectievelijk 91, 89 en 89% (Macdonald, 2006).

Op basis van de cruciale uitkomstmaten kan er dus geen eenduidige conclusie worden getrokken over de plaats van radiotherapie na resectie van een phyllodestumor.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een patiënt met een borderline of maligne phyllodestumor zal de positieve en negatieve effecten van radiotherapie op mamma of thoraxwand tegen elkaar af moeten wegen: het verminderen van het lokaal recidief risico vs. het risico op bijwerkingen. Een patiënt met een borderline of maligne phyllodestumor dient samen met de behandelend arts door middel van gedeelde besluitvorming de positieve en negatieve effecten van radiotherapie op de borst of thoraxwand tegen elkaar af te wegen: het verminderen van het lokaal recidief risico vs. het risico op bijwerkingen.

Kosten (middelenbeslag)

Radiotherapie vermindert het risico op een lokaal recidief. Er is geen bewezen invloed op de overleving. Er zijn geen richtlijnen die bepalen of de kosten van bestraling acceptabel zijn voor deze uitkomst.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Patiënten in Nederland hebben allemaal vergelijkbare toegang tot radiotherapie. Aangezien bestraling van mamma of thoraxwand op elke afdeling radiotherapie frequent uitgevoerd wordt bij patiënten met een mammacarcinoom, is de expertise voor deze techniek in alle radiotherapie centra aanwezig.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Het bewijs om postoperatieve radiotherapie bij borderline en maligne phyllodestumoren toe te passen is van lage kwaliteit door het ontbreken van prospectief gerandomiseerd onderzoek. Er is geen overtuigend overlevingsvoordeel van radiotherapie. Wel geven de meeste onderzoeken aan dat de kans op een lokaal recidief na chirurgie met postoperatieve radiotherapie beduidend lager is dan na chirurgie alleen. Dit geldt in sterkere mate voor patiënten die borstsparende chirurgie hebben ondergaan, waarschijnlijk ook meer voor maligne dan voor borderline phyllodestumoren en meer voor grotere tumoren (> 5 cm).

De werkgroep beveelt postoperatieve radiotherapie standaard aan bij maligne phyllodestumoren na borstsparende chirurgie, en beveelt aan radiotherapie te overwegen na ablatieve chirurgie in geval van irradicaliteit, met als doel de lokale recidiefkans te verlagen.

Het meest gerapporteerde radiotherapieschema bestaat uit 25 fracties van 2 Gy, al dan niet gevolgd door een boost-bestraling van 5 maal 2 Gy. De precieze α/β ratio van phyllodestumoren is niet bekend. Echter, aangezien de α/β ratio van het mammacarcinoom ca. 3,5 Gy is (Murray Brunt, 2020) en van sarcomen ca. 4,9 Gy (Haas, 2021), ligt het in de lijn der verwachting dat de α/β ratio van de phyllodestumoren een soortgelijke waarde heeft. Daarmee zou milde hypofractionering ook voor deze tumoren geschikt kunnen zijn. Hierbij valt te denken aan het bij mammacarcinoom veelvuldig gebruikte START B schema (15 x 2,67 Gy, of 20 x 2,2 resp. 2,67 Gy i.g.v. een simultaan geïntegreerde boost) (START trialists' group (START B), 2008).

Binnen de phyllodes literatuur worden complicaties van radiotherapie niet gerapporteerd. De potentiële korte en lange termijn toxiciteit van bestraling van de mamma of thoraxwand is echter uitgebreid bekend vanuit de literatuur betreffende mammacarcinoom. Dit geldt ook voor het hierboven genoemde fractioneringsschema (Haviland, 2013).

De beslissing om postoperatieve radiotherapie uiteindelijk wel of niet toe te passen dient na afweging van de mogelijke winst op lokale controle en het mogelijke risico op bijwerkingen met gedeelde besluitvorming tot stand te komen.

Onderbouwing

Achtergrond

De lage incidentie van phyllodestumoren in combinatie met het ontbreken van een landelijke richtlijn leidt tot een divers beleid. Dit geldt zeker ten aanzien van de indicatie voor postoperatieve radiotherapie.

Informatie op basis van de beschikbare literatuur over de winst en mogelijke bijwerkingen van radiotherapie kan in de dagelijkse praktijk behulpzaam zijn bij het maken van een keuze.

De werkgroep is van mening dat radiotherapie na resectie van een benigne phyllodestumor nooit geïndiceerd is (ook niet bij een positieve resectiemarge). Deze module beperkt zich dan ook tot de indicatiestelling bij borderline en maligne phyllodestumoren.

Conclusies

Local recurrence

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adjuvant radiotherapy after resection on local recurrence in patients with a borderline or malignant phyllodes tumor.</p> <p><i>Source: Chao, 2019</i></p>
-----------------------	--

Overall survival

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of adjuvant radiotherapy after resection on overall survival in patients with a borderline or malignant phyllodes tumor.</p> <p><i>Source: Chao, 2019</i></p>
-----------------------	--

Complications

- GRADE	<p>No studies reported the complications of patients with a phyllodes tumor treated with adjuvant radiotherapy after resection compared to complications of patients not treated with radiotherapy after resection.</p> <p><i>Source: -</i></p>
----------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Chao (2019) conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the role of adjuvant radiotherapy and chemotherapy in phyllodes tumor treatment. Multiple databases (PubMed, Web of Science, Embase and the Cochrane Library) were searched from 1985 to February 2019. Studies concerning adjuvant radiotherapy or chemotherapy in women with breast phyllodes tumors were included. Case reports and studies without the outcomes of interest (local recurrence, distant metastasis, disease-free survival, and overall survival) were excluded. Seventeen observational radiotherapy studies (either prospective or retrospective) were included, with a total of 696 patients (Barth, 2009; Belkacemi, 2008; Chaney, 1998; Chaney, 2000; Chen, 2005; Cheng, 2006; Choi, 2018; Cohn-Cedermark, 1991; Demian, 2016; Gnerlich, 2014; Guillot, 2011; Joshi, 2003; Liew, 2018; Mitus, 2019; Park, 2019; Stranzl, 2004; Varghese, 2017).

Data on study size, age, tumor size, surgery type (breast conserving surgery or mastectomy), histological type (benign, borderline, or malignant) and surgical margin status were used for subgroup analyses.

Chao (2019) reported limited results on the comparison of patients with radiotherapy and patients without radiotherapy after resection. The presented forest plots only contain information on the group treated with radiotherapy.

Local recurrence and overall survival data were calculated without considering elapsed time.

The methodological quality of sixteen included studies was assessed by Chao (2019). It was not described why the study of Choi (2018) was not rated. The quality rating for each individual study (and for each of the nine criteria) was evaluated as good. However, no further details per domain or question were provided.

High statistical heterogeneity was reported. This might have been caused by study size, age, tumor size, surgery type, histological type and surgical margin status. Potential confounding was not considered in the analyses. This might have influenced the methodological quality.

Results

Local recurrence (*critical*)

All seventeen studies in the systematic review reported on local recurrence.

The local recurrence rate of the group treated with adjuvant radiotherapy was 8% (95% CI: 1 to 22%) with a statistical heterogeneity of $I^2=86.6\%$ ($p<0.01$). The local recurrence rate of the group without adjuvant radiotherapy was 19% (95% CI: 16 to 32%) with a statistical heterogeneity of $I^2=24.5\%$ ($p=0.19$). The risk difference is 11%, which is clinically relevant.

Data were not presented separately for histological type (borderline or malignant) or surgical margin status (free or positive margin after resection). However, subgroup analyses and meta-regression suggested that both factors might have accounted for part of the heterogeneity. The authors conclude that adjuvant radiotherapy might be more effective in patients with malignant tumors.

Overall survival (*critical*)

Twelve studies in the systematic review reported on overall survival.

The overall survival rate of the group treated with adjuvant radiotherapy was 96% (95% CI: 89 to 100%) with a statistical heterogeneity of $I^2=48.7\%$ ($p=0.02$). The overall survival rate of the group without adjuvant radiotherapy was 76% (95% CI: 17 to 100%). The statistical heterogeneity was not reported for this group. The risk difference is 20%, which is clinically relevant.

Data were not presented separately for histological type (borderline or malignant) or surgical margin status (free or positive margin after resection).

Complications (*important*)

The systematic review did not report results of studies that assessed complications of patients with a phyllodes tumor treated with adjuvant radiotherapy after resection compared to complications of patients not treated with radiotherapy after resection.

Level of evidence of the literature

The evidence was derived from a systematic review of observational studies. Therefore, the level of evidence starts at low GRADE.

Local recurrence

The level of evidence regarding the outcome measure **local recurrence** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias, mainly regarding confounding); applicability (-1; bias due to indirectness) and low number of events (-1; imprecision).

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias, mainly regarding confounding) and applicability (-1; bias due to indirectness).

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** could not be graded as no studies reported the complications of patients with a phyllodes tumor treated with adjuvant radiotherapy after resection compared to complications of patients not treated with radiotherapy after resection.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

1. What is the effect of adjuvant radiotherapy compared to no radiotherapy in patients with a borderline phyllodes tumor with free margin after resection?

P: patients with borderline phyllodes tumor with free margin after resection

I: adjuvant radiotherapy

C: no radiotherapy

O: local recurrence, overall survival, complications

2. What is the effect of adjuvant radiotherapy compared to no radiotherapy in patients with a borderline phyllodes tumor with a positive margin after resection?

P: patients with borderline phyllodes tumor with positive margin after resection

I: adjuvant radiotherapy

C: no radiotherapy

O: local recurrence, overall survival, complications

3. What is the effect of adjuvant radiotherapy compared to no radiotherapy in patients with a malignant phyllodes tumor with free margin after resection?

P: patients with malignant phyllodes tumor with free margin after resection

I: adjuvant radiotherapy

C: no radiotherapy

O: local recurrence, overall survival, complications

4. What is the effect of adjuvant radiotherapy compared to no radiotherapy in patients with a malignant phyllodes tumor with a positive margin after resection?

P: patients with malignant phyllodes tumor with positive margin after resection

I: adjuvant radiotherapy

C: no radiotherapy

O: local recurrence, overall survival, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered local recurrence and overall survival as a critical outcome measure for decision making; and complications as an important outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Local recurrence: Absolute difference >5% or absolute difference >3% in combination with Risk Ratio (RR) <0.7
- Overall survival: Absolute difference >5% or absolute difference >3% in combination with Risk Ratio (RR) <0.7
- Complications: Absolute difference >5% for lethal complications, or >25% for serious complications

Search and select (Methods)

Bogach (2022) published a scoping review of the literature on phyllodes tumors. The included papers resulting from the systematic search were reviewed for eligibility.

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Cochrane CENTRAL were searched with relevant search terms until 10-08-2020. The detailed search strategy of the scoping review is depicted under the tab Methods.

In total, Bogach (2022) included 183 papers. Nineteen studies reported on radiotherapy. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- Full-text English language publication;
- Complying with the PICO criteria.

After reading the full text, 18 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One systematic review was included.

Results

One systematic review with seventeen observational studies was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2288-94. doi: 10.1245/s10434-009-0489-2. Epub 2009 May 8. PMID: 19424757; PMCID: PMC5053421.
- 2 - Belkacémi Y, Bousquet G, Marsiglia H, Ray-Coquard I, Magné N, Malard Y, Lacroix M, Gutierrez C, Senkus E, Christie D, Drumea K, Lagneau E, Kadish SP, Scandolaro L, Azria D, Ozsahin M. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Feb 1;70(2):492-500. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.059. Epub 2007 Oct 10. PMID: 17931796.
- 3 - Bogach J, Shakeel S, Wright FC, Hong NJL. Phyllodes Tumors: A Scoping Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2022 Jan;29(1):446-459. doi: 10.1245/s10434-021-10468-2. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296360.
- 4 - Boutrus RR, Khair S, Abdelazim Y, Nasr S, Ibraheem MH, Farahat A, El Sebaie M. Phyllodes tumors of the breast: Adjuvant radiation therapy revisited. *Breast*. 2021 Aug;58:1-5. doi: 10.1016/j.breast.2021.03.013. Epub 2021 Apr 7. PMID: 33865208; PMCID: PMC8079270.
- 5 - Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK. Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. *Radiat Oncol Invest*. 1998;6(6):264-7. doi: 10.1002/(SICI)1520-6823(1998)6:6<264::AID-ROI3>3.0.CO;2-J. PMID: 9885942.
- 6 - Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK, Pisters PW, Pollock RE, Hunt KK. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000 Oct 1;89(7):1502-11. doi: 10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1502::aid-cnrc13>3.0.co;2-p. PMID: 11013364.
- 7 - Chao X, Chen K, Zeng J, Bi Z, Guo M, Chen Y, Yao Y, Wu W, Liang S, Nie Y. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for patients with breast phyllodes tumors: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Apr 23;19(1):372. doi: 10.1186/s12885-019-5585-5. PMID: 31014268; PMCID: PMC6480723.
- 8 - Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Liu TP. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 2005 Sep 1;91(3):185-94. doi: 10.1002/jso.20334. PMID: 16118768.
- 9 - Cheng SP, Chang YC, Liu TP, Lee JJ, Tzen CY, Liu CL. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg*. 2006 Aug;30(8):1414-21. doi: 10.1007/s00268-005-0786-2. PMID: 16865317.
- 10 - Choi N, Kim K, Shin KH, Kim Y, Moon HG, Park W, Choi DH, Kim SS, Ahn SD, Kim TH, Chun M, Kim YB, Kim S, Choi BO, Kim JH. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROG 16-08). *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Sep;171(2):335-344. doi: 10.1007/s10549-018-4838-3. Epub 2018 May 28. PMID: 29808288.
- 11 - Choi N, Kim K, Shin KH, Kim Y, Moon HG, Park W, Choi DH, Kim SS, Ahn SD, Kim TH, Chun M, Kim YB, Kim S, Choi BO, Kim JH. The Characteristics of Local Recurrence After Breast-Conserving Surgery Alone for Malignant and Borderline Phyllodes Tumors of the Breast (KROG 16-08). *Clin Breast Cancer*. 2019 Oct;19(5):345-353.e2. doi: 10.1016/j.clbc.2019.04.003. Epub 2019 Apr 11. PMID: 31103280.
- 12 - Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer*. 1991 Nov 1;68(9):2017-22. doi: 10.1002/1097-0142(19911101)68:9<2017::aid-cnrc2820680929>3.0.co;2-v. PMID: 1655234.
- 13 - Demian GA, Fayaz S, El-Sayed Eissa H, Nazmy N, Samir S, George T, El-Sherify M, Abuzalouf S. Phyllodes tumors of the breast: Analysis of 35 cases from a single institution. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2016 Dec;28(4):243-248. doi: 10.1016/j.jnci.2016.06.004. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27406381.
- 14 - Gnerlich JL, Williams RT, Yao K, Jaskowiak N, Kulkarni SA. Utilization of radiotherapy for malignant phyllodes tumors: analysis of the National Cancer Data Base, 1998-2009. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1222-30. doi: 10.1245/s10434-013-3395-6. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24306659.
- 15 - Guillot E, Couturaud B, Rey F, Curnier A, Ravinet J, Laé M, Bollet M, Pierga JY, Salmon R, Fitoussi A; Breast Cancer Study Group of the Institut Curie. Management of phyllodes breast tumors. *Breast J*. 2011 Mar-Apr;17(2):129-37. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.01045.x. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21251125.
- 16 - Haas RL, Floot BGJ, Scholten AN, van der Graaf WTA, van Houdt W, Schrage Y, van de Ven M, Bovée JVMG, van Coevorden F, Vens C. Cellular Radiosensitivity of Soft Tissue Sarcoma. *Radiat Res*. 2021 Jul 1;196(1):23-30. doi: 10.1667/RADE-20-00226.1. PMID: 33914890.

- 17 - Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialists' Group. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086-1094. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70386-3. Epub 2013 Sep 19. PMID: 24055415.
- 18 - Joshi SC, Sharma DN, Bahadur AK, Maurya R, Kumar S, Khurana N. Cystosarcoma phyllodes: our institutional experience. *Australas Radiol.* 2003 Dec;47(4):434-7. doi: 10.1046/j.1440-1673.2003.01215.x. PMID: 14641198.
- 19 - Liew KW, Siti Zubaidah S, Doreen L. Malignant phyllodes tumors of the breast: A single institution experience. *Med J Malaysia.* 2018 Oct;73(5):297-300. PMID: 30350808.
- 20 - Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast: association of primary therapy with cause-specific survival from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Cancer.* 2006 Nov 1;107(9):2127-33. doi: 10.1002/cncr.22228. PMID: 16998937.
- 21 - Mitus JW, Blecharz P, Jakubowicz J, Reinfuss M, Walasek T, Wysocki W. Phyllodes tumors of the breast. The treatment results for 340 patients from a single cancer centre. *Breast.* 2019 Feb;43:85-90. doi: 10.1016/j.breast.2018.11.009. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30521986.
- 22 - Murray Brunt A, Haviland JS, Wheatley DA, et al; FAST-Forward Trial Management Group. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):1613-1626. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30932-6. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32580883
- 23 - Neron M, Sajous C, Thezenas S et al. Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol* (2020) 27:1818–1827
- 24 - Park HJ, Ryu HS, Kim K, Shin KH, Han W, Noh DY. Risk Factors for Recurrence of Malignant Phyllodes Tumors of the Breast. *In Vivo.* 2019 Jan-Feb;33(1):263-269. doi: 10.21873/invivo.11470. PMID: 30587634; PMCID: PMC6364066.
- 25 - START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, Bentzen SM, Bliss JM, Brown J, Dewar JA, Dobbs HJ, Haviland JS, Hoskin PJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Morgan DA, Owen JR, Simmons S, Sumo G, Sydenham MA, Venables K, Yarnold JR. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet.* 2008 Mar 29;371(9618):1098-107. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60348-7. Epub 2008 Mar 19. PMID: 18355913; PMCID: PMC2277488.
- 26 - Stranzl H, Peintinger F, Hackl A. Phyllodes tumor: an unexpected tumor of the breast. A report on six patients. *Strahlenther Onkol.* 2004 Mar;180(3):148-51. doi: 10.1007/s00066-004-1182-9. PMID: 14991202.
- 27 - Varghese SS, Sasidharan B, Manipadam MT, Paul MJ, Backianathan S. Radiotherapy in Phyllodes Tumour. *J Clin Diagn Res.* 2017 Jan;11(1):XC01-XC03. doi: 10.7860/JCDR/2017/24591.9167. Epub 2017 Jan 1. PMID: 28274029; PMCID: PMC5324474.

Phyllodestumoren - Resectiemarges

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de resectiemarge bij de chirurgische behandeling van een phyllodestumor?

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke resectiemarge dient te worden gehanteerd bij de chirurgische behandeling van een benigne phyllodestumor?
2. Welke resectiemarge dient te worden gehanteerd bij de chirurgische behandeling van een borderline phyllodestumor?
3. Welke resectiemarge dient te worden gehanteerd bij de chirurgische behandeling van een maligne phyllodestumor?

Aanbeveling

Verricht geen re-excisie bij een benigne phyllodestumor; een positieve resectiemarge is acceptabel.

Verwijder een borderline phyllodestumor bij voorkeur met een tumornegatieve (free on ink) marge. Bij een positieve resectiemarge heeft een re-excisie de voorkeur, de beperkte bewijskracht van de relevante literatuur in acht nemend.

Verwijder een maligne phyllodestumor met een tumornegatieve marge (free on ink). Bij irradicale resectie dient een re-excisie verricht te worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de systematische review van Lu (2019) worden verschillende studies besproken die lokale recidieven rapporteren bij patiënten met een phyllodestumor die een resectie hebben ondergaan. De meeste studies hanteerden 1 centimeter als een adequate resectiemarge. Een van de vergelijkingen uit de systematische review gaat om de lokale recidieven bij een resectie met een negatieve resectiemarge versus een resectie met een positieve resectiemarge.

Hiervoor werden subgroepanalyses gedaan voor benigne, borderline en maligne phyllodestumoren. Er werden klinisch relevante verschillen gevonden voor het effect van een negatieve resectiemarge op lokale recidieven, maar de bewijskracht was zeer laag. Er werden geen data gerapporteerd over totale overleving en complicaties.

Er werden slechts observationele cohortstudies geïncludeerd in de systematische review van Lu (2019), omdat er geen gerandomiseerde studies zijn gepubliceerd over resectiemarges bij phyllodestumoren. De studies laten klinische en statistische heterogeniteit zien die deels onverklaarbaar is. Daarnaast waren de aantallen geïncludeerde patiënten laag, met name bij de subgroepanalyses. Bovendien was er sprake van risk of bias, met name omdat er niet gecorrigeerd werd voor mogelijke confounders. Deze factoren resulteren in een zeer lage bewijskracht.

Op basis van de cruciale uitkomstmaten die werden gerapporteerd in deze systematische review kan er dus geen eenduidige conclusie worden getrokken over de invloed van een negatieve resectiemarge op de kans op een lokaal recidief na chirurgische behandeling van een benigne, borderline of maligne phyllodestumor.

Na de systematische review van Lu verscheen er nog een aantal studies dat de resectiemarges adresseert. Neron onderzocht retrospectief in 13 centra in Frankrijk de recidiefkans na excisie van een maligne phyllodestumor (Neron, 2020). In deze serie werden 212 patiënten geïnccludeerd, waarvan er 123 sparend werden geopereerd, met verschillende marges. De mediane tumorgrootte was 58 mm en de follow-up duur 4,1 jaar. De enige factor van invloed op lokaal recidiefkans bleek het soort chirurgie (mastectomie versus lokale excisie, HR 4.85). De invloed van marge op lokaal recidief was niet aanwezig (HR 0,68 voor een marge van ≥ 3 mm versus 0-1-2 mm, $p = 0,42$). Thind (2020) publiceerde na Lu nog een systematische review naar de invloed van resectiemarge op lokaal recidief bij borderline en maligne phyllodestumoren (NB wel geïnccludeerd door Bogach, maar voldoet niet aan de PICO). Hierin werden 10 studies geïnccludeerd. De kans op lokaal recidief na resectie met marge > 1 cm werd vergeleken met de recidiefkans na resectie met marge < 1 cm. De kans op lokaal recidief was niet groter bij een marge < 1 cm voor zowel borderline als maligne phyllodes. Wen (2020) rapporteert de recidiefkans in een retrospectieve single centre Canadese studie. Van 96 geïnccludeerde patiënten hadden 75 een benigne phyllodes, 10 een borderline (BL) en 10 een maligne (M). Gezien de kleine aantallen BL en M zijn alleen de bevindingen betreffende benigne phyllodes noemenswaardig. Na een mediane follow-up duur van 47,3 maanden was er een local recurrence rate van 4% in deze groep. Er waren 38 patiënten met een positieve marge na 1 ingreep, hiervan ondergingen 20 een re-operatie. De kans op lokaal recidief (mediaan na 18,4 maanden) was niet groter in de groep die geen 2^e operatie onderging.

De grootste single centre retrospectieve serie is gepubliceerd door Rosenberger et al in 2020 in de Journal of Clinical Oncology. In deze studie werden 550 patiënten uit 11 centra geïnccludeerd, met een mediane tumorgrootte van 3 cm. Hiervan was 68,9% benigne, 19,6% borderline en 10,5% ($n=58$) maligne. Mediane follow-up duur was 36,7 maanden. Na de eerste ingreep (lokale excisie bij 93,8%) was er sprake van een tumorpositieve marge bij 42%, hiervan onderging 68,4% een tweede ingreep. Uiteindelijk had $>10\%$ van de patiënten een positieve marge. Recidieven traden op bij 3,3% ($n=18$). Dit betrof met name lokale recidieven ($n=15$). Mediane duur tot aan lokaal recidief was 18,8 maanden. Er was sprake van upgrading bij 2 benigne phyllodestumoren (naar borderline) en 1 borderline phyllodes (naar maligne). Afstandsrecidief trad op bij 3 patiënten, na mediaan 7 maanden. De kans op lokaal recidief was bij univariate analyse afhankelijk van subtype (maligne versus borderline/benigne), stromale atypie, stromale overgroei en grootte. Positieve resectiemarge en een resectiemarge van < 2 mm was niet geassocieerd met een grotere kans op lokaal recidief (respectievelijk OR 0,96 en 0,39). Dit gold voor alle subtypen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een patiënt met een borderline phyllodestumor welke met een tumorpositief snijvlak is verwijderd zal de positieve en negatieve effecten van re-excisie tegen elkaar af moeten wegen: het verminderen van het lokaal recidief risico versus de negatieve gevolgen van een re-operatie voor cosmetisch eindresultaat. Dit besluit zal door middel van gemeenschappelijke besluitvorming (shared decision making) genomen moeten worden.

Kosten (middelenbeslag)

Bij borderline en maligne phyllodestumoren vermindert een re-excisie bij een positieve resectiemarge het risico op een lokaal recidief. Er is geen bewezen invloed op de overleving. Er zijn geen richtlijnen die bepalen of de kosten van een re-excisie acceptabel zijn voor deze uitkomst.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Patiënten in Nederland hebben allemaal vergelijkbare toegang tot chirurgische behandeling van phyllodestumoren. Aangezien chirurgische behandeling van mammatumoren in de meeste ziekenhuizen in Nederland wordt aangeboden, zal implementatie van deze aanbevelingen haalbaar zijn.

Rationale van aanbeveling 1: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De hierboven beschreven onderzoeken laten zien dat een ruime excisie van een benigne phyllodestumor zeer waarschijnlijk geen invloed heeft op de recidiefkans. Bovendien is een recidief in vrijwel alle gevallen ook weer benigne. Het verrichten van een re-excisie bij positief snijvlak is dan ook niet bijdragend, terwijl er wel een nadeel voor de patiënt is (cosmetisch nadeel, heroperatie).

Rationale van aanbeveling 2: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Een borderline phyllodestumor is nadrukkelijk niet maligne en zal ook niet metastaseren. Het belang van het voorkomen van een lokaal recidief is dan ook beperkt.

De beschreven studies laten een beperkte invloed van resectiemarge op recidiefkans zien voor borderline phyllodestumoren. Bij een re-excisie moet dan ook de winst van een mogelijk lagere recidiefkans worden afgewogen tegen de kosten van verminderde cosmetiek en de belasting van een tweede ingreep.

Radiotherapie als alternatief voor een noodzakelijk geachte/gewenste re-excisie kan met de patiënt worden besproken (zie module 'Radiotherapie bij phyllodestumor').

Rationale van aanbeveling 3: weging van argumenten voor en tegen de interventie

Voor maligne phyllodestumoren rapporteert de meerderheid van de studies een consistent verband tussen het verkrijgen van een vrije resectiemarge en de recidiefkans. De grootte van de tumorvrije marge is in deze studies niet van invloed op de recidiefkans. Hoewel er geen studies zijn die de relatie tussen lokaal recidief en overleving hebben aangetoond, wordt het voorkomen van een lokaal recidief gezien de kans op metastasering van een maligne phyllodestumor zinvol geacht.

Onderbouwing

Achtergrond

Ten tijde van de resectie van een zwelling met verdenking phyllodestumor is niet altijd duidelijk of het om een benigne, borderline of maligne phyllodestumor gaat. Ook kan een vermeend fibroadenoom (op basis van een biopsie) na excisie een benigne phyllodestumor blijken te zijn.

In de literatuur zijn verschillende resultaten te vinden met betrekking tot de relatie tussen resectiemarge en kans op lokaal recidief. Over de invloed van de resectiemarge op de lokale recidiefkans voor de verschillende subtypen zijn met name retrospectieve, kleine studies verschenen, met wisselende uitkomsten. Dit leidt tot grote heterogeniteit met betrekking tot chirurgische behandeling van phyllodestumoren. In deze module wordt beoogd de relevante literatuur te analyseren om zo tot een aanbeveling te komen met betrekking tot de chirurgische behandeling voor de verschillende subtypes.

Conclusies

Local recurrence

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of a resection with a negative margin (no tumor on ink) compared to resection with a positive margin on local recurrence in patients with a benign, borderline or malignant phyllodes tumor.</p> <p><i>Source: Lu, 2019</i></p>
-----------------------	--

Overall survival

- GRADE	<p>No studies reported the overall survival of patients with a malignant phyllodes tumor resected with a negative margin compared to patients resected with a positive margin.</p> <p><i>Source: -</i></p>
----------------	--

Complications

- GRADE	<p>No studies reported the complications of patients with a benign, borderline or malignant phyllodes tumor resected with a negative margin compared to patients resected with a positive margin.</p> <p><i>Source: -</i></p>
----------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Lu (2019) conducted a systematic review and meta-analysis to investigate local recurrence rates among benign, borderline and malignant phyllodes tumors. Moreover, multiple risk factors were assessed, among which surgical margin status. Multiple databases (PubMed, EMBASE, Medline, Web of Science, and Cochrane Library) were searched from 1995 to May 2018. Studies of uni- or bilateral phyllodes tumors with more than 50 patients receiving surgical treatments were included. For the analysis on surgical margin status, studies reporting local recurrence rates stratified by surgical margin status were included. Review papers, conference abstracts, meta-analyses, editorial/comment papers, and case reports were excluded. Twenty-four retrospective cohort studies assessing the association between local recurrence and surgical margin status were included, with a total of 3806 patients (Bellezza, 2016; Chaney, 2000; Chen, 2005; Cheng, 2006; Chng, 2018; Choi, 2018; Huang, 2014; Jang, 2012; Jung, 2010; Kim, 2013; Matos, 2017; Moo, 2017; Moutte, 2016; Rodrigues, 2018; Slodkowska, 2018; Sotheran, 2005; Spitaleri, 2013; Tan, 2005; Tan, 2012; Tremblay-LeMay, 2017; Tsang, 2012; Wei, 2014; Yom, 2015; Zhou, 2018).

The methodological quality of the included studies was assessed by Lu (2019) using the Newcastle-Ottawa Scale (0-9). The authors reported that all observational studies had a quality score of 5 or higher (Newcastle–Ottawa scale) and were therefore considered to have high quality. However, this is a relatively low threshold and no further details per domain or question were provided.

All studies in the systematic review were observational, which might have introduced selection bias. The sample sizes in the analysis of local recurrence risk factors (a.o. surgical margin status) were relatively small. Moreover, the studies were heterogenous in terms of follow-up period and histological type. Potential confounding was not considered in the analysis. These factors influence the methodological quality.

Results

Local recurrence (*critical*)

All 24 studies in the systematic review reported on local recurrence.

Nineteen studies reported an odds ratio (OR) for local recurrence (figure 1). The pooled OR was 3.32 (95% CI: 2.18 to 5.06) with an I^2 of 35% in favor of a negative margin. This difference is clinically relevant ($OR > 1.25$). Five studies reported a hazard ratio (HR) for local recurrence (figure 2). The pooled HR was 5.01 (95% CI: 3.10 to 8.11) with an I^2 of 39% in favor of a negative margin. This difference is clinically relevant ($HR > 1.25$).

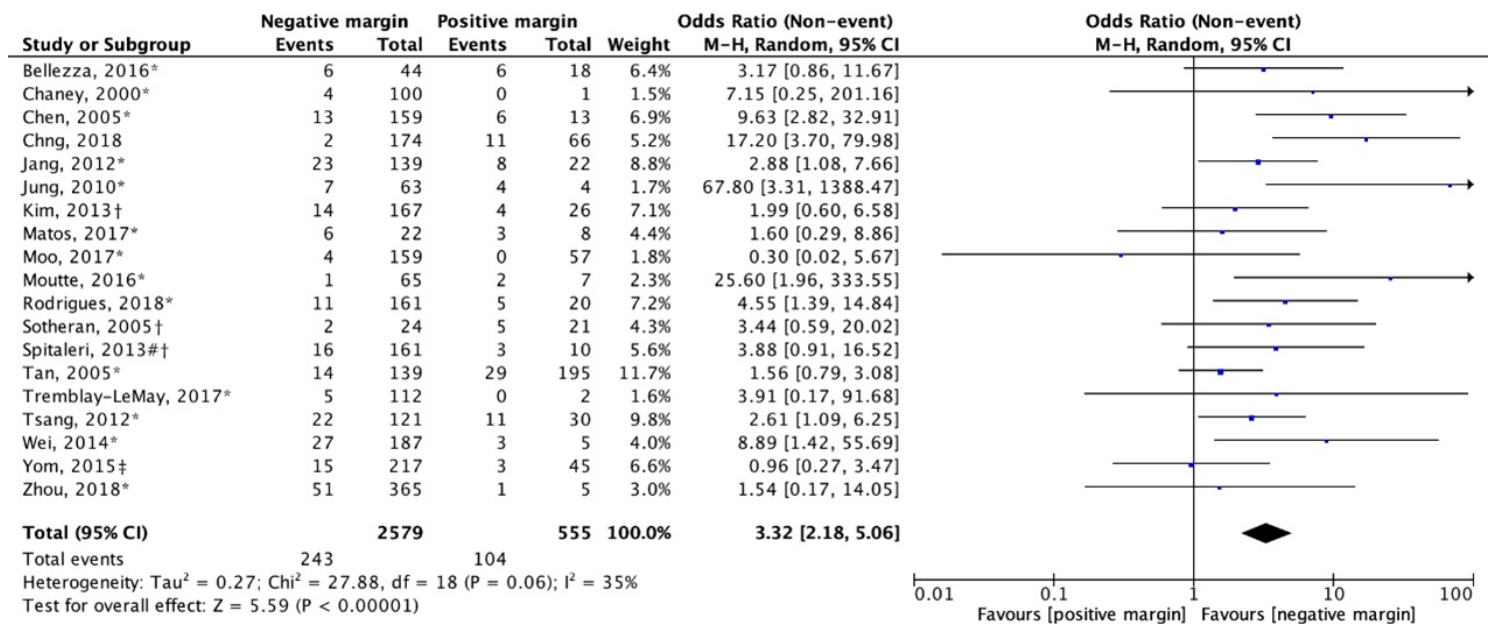


Figure 1. Outcome local recurrence with positive resection margin versus negative resection margin (OR: total)

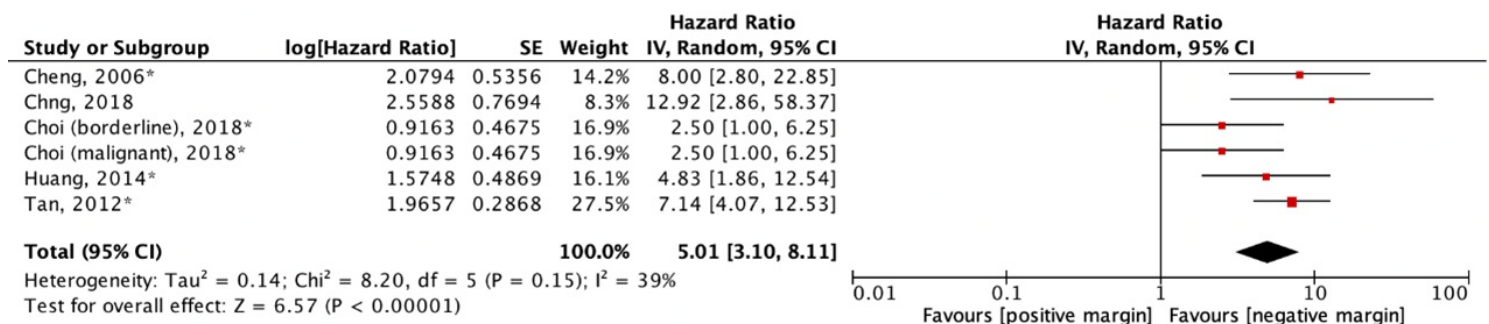


Figure 2. Outcome local recurrence with positive resection margin versus negative resection margin (HR: total)

The results were also separately analyzed for benign, borderline, and malignant grades (figure 3). For benign phyllodes tumors (n=6), the pooled OR was 3.95 (95% CI: 0.58 to 26.76) with an I^2 of 58% in favor of a negative margin. For borderline phyllodes tumors (n=5), the pooled OR was 1.60 (95% CI: 0.42 to 6.07) with an I^2 of 0% in favor of a negative margin. For malignant phyllodes tumors (n=5), the pooled OR was 6.85 (95% CI: 1.58 to 29.64) with an I^2 of 18% in favor of a negative margin. These differences are clinically relevant (OR>1.25). However, it should be noted that the number of events is very low.

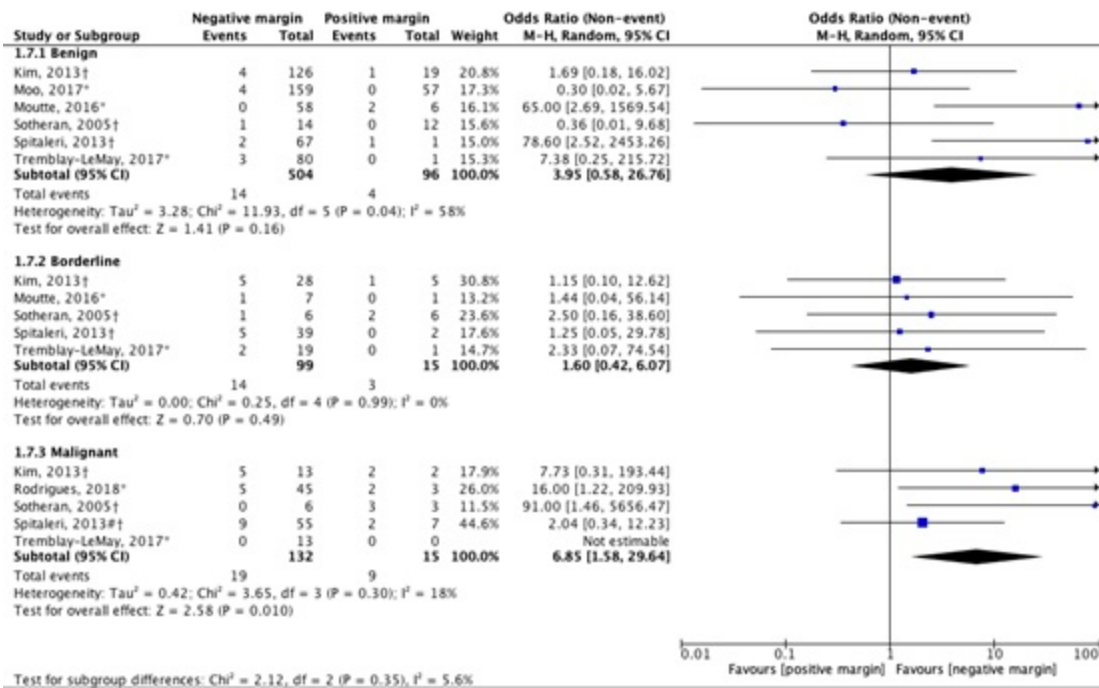


Figure 3. Outcome local recurrence with positive resection margin versus negative resection margin (OR: benign, borderline, malignant)

Lu (2021) also referenced the study of Slodkowska (2018) in the results for surgical margins. However, the results were not shown in the forest plots of the systematic review.

Overall survival (critical)

The systematic review did not report results of studies that assessed overall survival of patients with a malignant phyllodes tumor resected with a negative margin compared to patients resected with a positive margin.

Complications (important)

The systematic review did not report results of studies that assessed complications of patients with a benign, borderline or malignant phyllodes tumor resected with a negative margin compared to patients resected with a positive margin.

Level of evidence of the literature

The evidence was derived from a systematic review of observational studies. Therefore, the level of evidence starts at low GRADE.

-

Local recurrence

The level of evidence regarding the outcome measure **local recurrence** was downgraded by three levels because of study limitations (-1; risk of bias, mainly regarding confounding); applicability (-1; bias due to indirectness) and number of included patients (-1; imprecision).

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** could not be graded as no studies reported the overall survival of patients with a malignant phyllodes tumor resected with a negative margin compared to patients resected with a positive margin.

Complications

The level of evidence regarding the outcome measure **complications** could not be graded as no studies reported the complications of patients with a benign, borderline or malignant phyllodes tumor resected with a negative margin compared to patients resected with a positive margin.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

1. What is the effect of resection with a negative margin (no tumor on ink) compared to resection with a positive margin on local recurrence in patients with a benign phyllodes tumor?

P: patients with benign phyllodes tumor

I: resection with negative/free margin (no tumor on ink)

C: resection with positive margin

O: local recurrence, complications

2. What is the effect of resection with a negative margin (no tumor on ink) compared to resection with a positive margin on local recurrence in patients with a borderline phyllodes tumor?

P: patients with borderline phyllodes tumor

I: resection with negative/free margin (no tumor on ink)

C: resection with positive margin

O: local recurrence, complications

3. What is the effect of resection with a negative margin (no tumor on ink) compared to resection with a positive margin on local recurrence in patients with a malignant phyllodes tumor?

P: patients with malignant phyllodes tumor

I: resection with negative/free margin (no tumor on ink)

C: resection with positive margin

O: local recurrence, overall survival, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered local recurrence and overall survival as critical outcome measures for decision making; and complications as an important outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Local recurrence: $HR < 0.8$ or $HR > 1.25$, $OR < 0.8$ or $OR > 1.25$
- Overall survival: $HR < 0.8$ or $HR > 1.25$, $OR < 0.8$ or $OR > 1.25$
- Complications: Absolute difference $> 5\%$ for lethal complications, or $> 25\%$ for serious complications

Search and select (Methods)

Bogach (2022) published a scoping review of the literature on phyllodes tumors. The included papers resulting from the systematic search were reviewed for eligibility.

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Cochrane CENTRAL were searched with relevant search terms until 10-08-2020. The detailed search strategy of the scoping review is depicted under the tab Methods.

In total, Bogach (2022) included 183 papers. Forty-five studies reported on resection margins. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- Full-text English language publication;
- Complying with the PICO criteria.

After reading the full text, 44 studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods). One systematic review was included.

Results

One systematic review with 24 observational studies was included in the analysis of the literature. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Bogach J, Shakeel S, Wright FC, Hong NJL. Phyllodes Tumors: A Scoping Review of the Literature. Ann Surg Oncol. 2022 Jan;29(1):446-459. doi: 10.1245/s10434-021-10468-2. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296360.
- 2 - Bellezza G, Prosperi E, Del Sordo R, et al. IMP3 is strongly expressed in malignant phyllodes tumors of the breast: an immunohistochemical study. Int J Surg Pathol. 2016;24:37-42.

- 3 - Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89:1502–11.
- 4 - Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol*. 2005;91:185–94.
- 5 - Cheng SP, Chang YC, Liu TP, et al. Phyllodes tumor of the breast: the challenge persists. *World J Surg*. 2006;30:1414–21.
- 6 - Chng TW, Gudi M, Lim SH, et al. Validation of the Singapore nomogram for outcome prediction in breast phyllodes tumours in a large patient cohort. *J Clin Pathol*. 2018;71:125–8.
- 7 - Choi N, Kim K, Shin KH, et al. Malignant and borderline phyllodes tumors of the breast: a multicenter study of 362 patients (KROG 16-08). *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171:335–44.
- 8 - Huang C-C, Liu T-P, Cheng S-P, et al. Surgical treatment of phyllodes tumor of the breast with the trend. *J Exp Clin Med*. 2014;6:161–5.
- 9 - Jang JH, Choi MY, Lee SK, et al. Clinicopathologic risk factors for the local recurrence of phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2612–7.
- 10 - Jung C-W, Suh K-S, Lee J-S, et al. Mutation-free expression of c-Kit and PDGFRA in phyllodes tumors of the breast. *J Breast Cancer*. 2010;13:257.
- 11 - Kim S, Kim JY, Kim DH, et al. Analysis of phyllodes tumor recurrence according to the histologic grade. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;141:353–63.
- 12 - Lu Y, Chen Y, Zhu L, Cartwright P, Song E, Jacobs L, Chen K. Local Recurrence of Benign, Borderline, and Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2019 May;26(5):1263-1275. doi: 10.1245/s10434-018-07134-5. Epub 2019 Jan 7. PMID: 30617873.
- 13 - Matos AN, Neto J, Antonini, M, Ferraro O, Mancinelli B, Pereira A, Lopes R. Phyllodes tumors of the breast: a retrospective evaluation of cases from the hospital do servidor público estadual de São Paulo. *Mastology*. 2017;27:339–43.
- 14 - Moo TA, Alabdulkareem H, Tam A, et al. Association between recurrence and re-excision for close and positive margins versus observation in patients with benign phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:3088–92.
- 15 - Moutte A, Chopin N, Faure C, et al. Surgical management of benign and borderline phyllodes tumors of the breast. *Breast J*. 2016;22:547–52.
- 16 - Neron, M., Sajous, C., Thezenas, S., Piperno-Neumann, S., Rey, F., Laé, M., ... & Firmin, N. (2020). Surgical margins and adjuvant therapies in malignant phyllodes tumors of the breast: a multicenter retrospective study. *Annals of Surgical Oncology*, 27(6), 1818-1827.
- 17 - Rodrigues MF, Truong PT, McKeivitt EC, et al. Phyllodes tumors of the breast: the British Columbia Cancer Agency experience. *Cancer Radiother*. 2018;22:112–9.
- 18 - Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, Hieken TJ, Ludwig KK, Jacobs LK, Miller ME, Gallagher KK, Wong J, Neuman HB, Tseng J, Hassinger TE, King TA, Jakub JW. Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 20;39(3):178-189. doi: 10.1200/JCO.20.02647. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301374; PMCID: PMC8462612.
- 19 - Slodkowska E, Nofech-Mozes S, Xu B, et al. Fibroepithelial lesions of the breast: a comprehensive morphological and outcome analysis of a large series. *Mod Pathol*. 2018;31:1073–84.
- 20 - Sotharan W, Domjan J, Jeffrey M, et al. Phyllodes tumours of the breast: a retrospective study from 1982 to 2000 of 50 cases in Portsmouth. *Ann R Coll Surg Engl*. 2005;87:339–44.
- 21 - Spitaleri G, Toesca A, Botteri E, et al. Breast phyllodes tumor: a review of literature and a single-center retrospective series analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:427–36.
- 22 - Tan PH, Jayabaskar T, Chuah KL, et al. Phyllodes tumors of the breast: the role of pathologic parameters. *Am J Clin Pathol*. 2005;123:529–40.
- 23 - Tan PH, Thike AA, Tan WJ, et al. Predicting clinical behaviour of breast phyllodes tumours: a nomogram based on histological criteria and surgical margins. *J Clin Pathol*. 2012;65:69–76.
- 24 - Thind, A., Patel, B., Thind, K., Isherwood, J., Phillips, B., Dhaliwal, K., & Remoundos, D. D. (2020). Surgical margins for borderline and malignant phyllodes tumours. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 102(3), 165-173.
- 25 - Tremblay-LeMay R, Hogue JC, Provencher L, et al. How wide should margins be for phyllodes tumors of the breast? *Breast J*. 2017;23:315–22.
- 26 - Tsang JY, Mendoza P, Putti TC, et al. E-cadherin expression in the epithelial components of mammary phyllodes tumors.

Hum Pathol. 2012;43:2117–23.

27 - Wei J, Tan YT, Cai YC, et al. Predictive factors for the local recurrence and distant metastasis of phyllodes tumors of the breast: a retrospective analysis of 192 cases at a single center. Chin J Cancer. 2014;33:492–500.

28 - Wen B, Mousadoust D, Warburton R, Pao JS, Dingee C, Chen L, McKeivitt E. Phyllodes tumours of the breast: Outcomes and recurrence after excision. Am J Surg. 2020 May;219(5):790-794. doi: 10.1016/j.amjsurg.2020.02.048. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32145921.

29 - Yom CK, Han W, Kim SW, et al. Reappraisal of conventional risk stratification for local recurrence based on clinical outcomes in 285 resected phyllodes tumors of the breast. Ann Surg Oncol. 2015;22:2912–8.

30 - Zhou ZR, Wang CC, Sun XJ, et al. Prognostic factors in breast phyllodes tumors: a nomogram based on a retrospective cohort study of 404 patients. Cancer Med. 2018;7:1030–42.

Phyllodestumoren - Systemische therapie

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van systemische therapie bij een gemetastaseerde maligne phyllodestumor?

Aanbeveling

Overweeg palliatieve chemotherapie bij een gemetastaseerd maligne phyllodestumor en kies dan voor ifosfamide al of niet gecombineerd met adriamycine.

Overweeg lokale behandeling bij beperkte metastasen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De plaats van systemische therapie bij een gemetastaseerde maligne phyllodestumor is tot op heden onduidelijk. De systematische search van de scoping review van Bogach (2022) leverde geen studies op over het effect van systemische therapie versus geen systemische therapie op overall overleving, ziektevrije overleving en kwaliteit van leven. Er is alleen advies op basis van expert opinion te geven.

Het is belangrijk te kijken naar de kenmerken van de maligniteit om op individueel niveau patiënten te kunnen adviseren omtrent een behandelingsmogelijkheid. Hierbij is ten eerste belangrijk dat gemetastaseerde maligne phyllodestumoren meestal kenmerken hebben van sarcomen en ten tweede dat zij vallen onder 'uncommon cancers', in dit geval per definitie van phyllodestumoren of Cystosarcoma Phyllodes uitgaande van de borst. De plaats waar patiënten multidisciplinair besproken worden, zal in eerste instantie op het MDO mamma zijn. Daarnaast dient overwogen te worden om aan internist-oncologen met expertise van sarcomen advies te vragen. Er is momenteel geen landelijke of regionale commissie die zich bezighoudt met uitzonderlijke mammatumoren. Bij sarcomen is het gebruikelijk om in eerste instantie te beoordelen of een metastase die volledig operatief verwijderd kan worden, operatief te benaderen en dan (nog) geen systemische therapie in te zetten. Ook wordt palliatieve bestraling van niet te opereren metastasen op individuele basis net als voor sarcomen gebruikt. Systemische therapie bij niet operatief te verwijderen metastasen wordt op individuele basis gebruikt, waarbij vaak gekozen wordt voor een schema dat ook bij sarcomen vaak wordt toegepast, zoals een antracycline houdend schema. Bij 'uncommon cancers' wordt naar de rol van Whole Genome Sequencing gekeken (WGS), waarbij er op dit moment geen specifieke expertise is op het gebied van gemetastaseerde maligne phyllodestumoren.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten met gemetastaseerde maligne phyllodestumoren zijn geïnteresseerd in systemische behandelingsmogelijkheden en hopen dat nieuwe ontwikkelingen of studies behulpzaam zijn om nieuwe behandelingsmogelijkheden te krijgen. Uiteraard is de wens tot behandeling shared decision making en een balans tussen wensen, verwachte voor- en nadelen.

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen informatie beschikbaar over middelenbeslag van diagnostiek en systemische therapie. Voor het eventueel inzetten van WGS ten behoeve van gerichte individuele behandeling is geen informatie m.b.t. de kosten versus baten, gezien de afwezige expertise m.b.t. het gebruik van deze techniek bij phyllodestumoren.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

Op dit moment is er weinig aandacht voor onderzoek naar behandeling van gemetastaseerde maligne phyllodestumoren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies (Aanbeveling 1)

Er zijn geen gerandomiseerde studies die onderzoeken welke systemische behandeling van gemetastaseerde phyllodestumoren het beste ingezet kan worden en op welke kenmerken van de tumor of van het metastaseringspatroon dit advies gebaseerd kan worden. In de review van Bogach (2022) wordt geen informatie gegeven over subtypen maligne phyllodestumoren en is er geen informatie te vinden over het metastaseringspatroon. In het artikel van Morales-Vásquez (2007) worden 17 patiënten beschreven met een maligne phyllodestumor, waarvan bij zeven patiënten metastasen ontstaan (vier naar de longen, twee naar de lever en één naar longen en lever). Parkes (2021) geeft aan dat van 61 patiënten met metastasen dit in 71% van de gevallen over longmetastasen gaat, 18% anders visceraal, 6% bot en 6% anders. Bij 76% van de patiënten gaat het over één metastaseringsplaats. In leerboeken wordt gesproken over een metastaseringspatroon vergelijkbaar met sarcomen.

In de review van Bogach (2022) wordt onder de bespreking van adjuvante behandelmogelijkheden gesproken over twee studies die gaan over gemetastaseerde systeemtherapie. Dit zijn de studie van Neron (2020) en Parkes (2021). Volgens Neron, die informatie geeft over 51 patiënten uit tien Franse centra, is het effect van operatieve behandeling van metastasen het beste. Er waren 37 patiënten die chemotherapie kregen. Clinical benefit (complete response (CR), partial response (PR) en stable disease (SD)) voor alle chemotherapie schema's wordt aangegeven op 50%. Er is geen verschil tussen antracycline bevattende en alkyliserende middelen bevattende schema's. Er is geen significante winst van chemotherapie ten opzicht van geen chemotherapie op overleving. De combinatie alkyliserend middel met antracycline is beter dan alleen een antracycline (Neron, 2020). Volgens Parkes wordt bij 61 patiënten de beste respons en progressievrije overleving behaald met adriamycine in combinatie met ifosfamide (AI) of met monotherapie ifosfamide (I), waarbij alleen adriamycine (A) of gemcitabine (G) bevattende schema's minder effectief zijn. De mediane overleving van alle door Parkes beschreven patiënten was 10,7 maanden. De overall respons rate (ORR bestaande uit CR en PR) was onder 19 patiënten van de 61 die de combinatie adriamycine met ifosfamide (AI) kregen 56%. Zeven patiënten kregen alleen ifosfamide (I), waarbij de ORR 50% was. Twaalf patiënten kregen een ander antracycline bevattend schema (A), waarbij de ORR 42% was. Negen patiënten kregen een gemcitabine gebaseerd schema (G), waarbij de ORR 33% was. De progressievrije overleving was voor AI 9,1 maanden, voor I 5,1 maanden, voor A 3,6 maanden en voor G 2,8 maanden. De auteurs concluderen dat AI en I de beste schema's zijn (Parkes, 2021).

Van palliatieve chemotherapie is hooguit een beperkte winst op overleving te verwachten en daarom is het belangrijk ook afzien van palliatieve chemotherapie met patiënten in een shared decision gesprek te bespreken.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies (Aanbeveling 2)

Er zijn geen gerandomiseerde studies die onderzoeken welke lokale behandeling van gemetastaseerde phyllodestumoren het beste ingezet kan worden en op welke kenmerken van de tumor of van het metastaseringspatroon dit advies gebaseerd kan worden.

Bogach (2022) geeft aan dat indien er oligometastasen zijn, deze het beste chirurgisch behandeld kunnen worden. In de review van Bogach (2022) wordt onder de bespreking van adjuvante behandelmogelijkheden na de lokale chirurgie voor metastasen gesproken over twee studies die gaan over systeemtherapie. Dit zijn de studie van Neron (2020) en Parkes (2021). Volgens Neron, die informatie geeft over 51 patiënten uit 10 Franse centra, is het effect van operatieve behandeling van metastasen het beste. De mediane overleving van alle patiënten was 11,5 maanden en deze zou lager liggen dan bij andere gemetastaseerde sarcoompatiënten, waarbij in dezelfde Franse registratie gesproken werd over 13 maanden mediane overleving. In totaal werden 16 van de 51 patiënten geopereerd voor metastasen, waarbij de HR 0,33 was en de mediane overleving 9,9 maanden zonder en 25,9 maanden met operatieve behandeling van metastasen. Er waren 15 patiënten die palliatief bestraald werden, gericht op pijn van botmetastasen en niet gericht op lokale controle.

Van palliatieve lokale behandeling is geen of hooguit een beperkte winst op de overleving te verwachten en daarom is het belangrijk om ook afzien van palliatieve lokale behandeling met patiënten in een shared decision gesprek te bespreken.

Onderbouwing

Achtergrond

Er was geen richtlijn met betrekking tot systemische therapie bij gemetastaseerde phyllodestumoren. Phyllodestumoren van de borst komen in 0,5% tot 1% van de mammacarcinomen voor. Het zijn fibroepitheliale tumoren. Ongeveer 25% van de phyllodestumoren is maligne en voor de maligne phyllodestumoren wordt ook wel de term cystosarcoma phyllodes gereserveerd. Van de maligne phyllodestumoren ontstaan er bij ongeveer 18% metastasen op afstand. De component die metastasen geeft, is meestal de sarcomateuze component van het stroma, waarbij dit kan bestaan uit fibrosarcoom, liposarcoom, chondrosarcoom, osteosarcoom of rhabdomyosarcoom. Metastasen gaan meestal naar long, pleura, bot en lever, vergelijkbaar met het metastaseringspatroon van sarcomen. Er is geen informatie hoe moleculaire diagnostiek of whole genome sequencing ingezet zou moeten worden. Er is geen standaard systemische therapie beschikbaar. Voor deze module is gekeken of en hoe systemische therapie eventueel ingezet zou kunnen worden en welke werkwijze hierin gevolgd kan worden gezien de zeldzaamheid van deze situatie.

Conclusies

Overall survival, disease-free survival, quality of life

<p>- GRADE</p>	<p>No studies were found that compared systemic therapy with no systemic therapy in patients with metastatic malignant phyllodes tumors on the outcomes: overall survival, disease-free survival and quality of life.</p> <p><i>Source:</i> -</p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Overall survival, disease-free survival, quality of life

No studies were found that compared systemic therapy with no systemic therapy in patients with metastatic malignant phyllodes tumors on the outcomes: overall survival, disease-free survival and quality of life.

Level of evidence of the literature

Overall survival, disease-free survival, quality of life

The level of evidence for the comparison systemic therapy versus no systemic therapy in patients with metastatic malignant phyllodes tumors could not be assessed for the outcomes: overall survival, disease-free survival and quality of life since no appropriate studies were found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of systemic therapy compared to no systemic therapy in patients with metastatic malignant phyllodes tumors?

P: patients with metastatic malignant phyllodes tumor

I: systemic therapy

C: no systemic therapy

O: overall survival, disease-free survival, quality of life, complications

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and disease-free survival as critical outcome measures for decision making; and quality of life and complications as important outcome measures for decision making. A priori, the working group did not define minimally clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

Bogach (2022) published a scoping review of the literature on phyllodes tumors. The included papers resulting from the systematic search were reviewed for eligibility.

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Cochrane CENTRAL were searched with relevant search terms until 10-08-2020. The detailed search strategy of the scoping review is depicted under the tab Methods.

In total, Bogach (2022) included 183 papers. Five studies reported on systemic therapy. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- Full-text English language publication;
- Complying with the PICO criteria.

After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Results

No studies were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Atlas of Breast Cancer 1993; Mosby-Year Book Europe Ltd, editor Daniel F Hayes, Pathology of breast cancer Stuart J Schnitt H 8.10, figure 8.17
- 2 - Bogach J, Shakeel S, Wright FC, Hong NJL. Phyllodes Tumors: A Scoping Review of the Literature. Ann Surg Oncol. 2022 Jan;29(1):446-459. doi: 10.1245/s10434-021-10468-2. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296360.
- 3 - Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, De La Garza JG. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. Breast J. 2007 Nov-Dec;13(6):551-6. doi: 10.1111/j.1524-4741.2007.00510.x. PMID: 17983394.
- 4 - Narayanakar RP, Gangaiah DM, Althaf S, Dev K, Kurpad V, Gurawalia J. Cystosarcoma phyllodes: Pathological enigma: A retrospective review of 162 cases. Indian J Cancer. 2015 Jul-Sep;52(3):365-8. doi: 10.4103/0019-509X.176698. PMID: 26905140.
- 5 - Neron M, Sajous C, Thezenas S, Piperno-Neumann S, Reyat F, Laé M, Chakiba C, Penel N, Ryckewaert T, Honoré C, Bertucci F, Monneur A, Salas S, Duffaud F, Saada-Bouazid E, Isambert N, Brahmi M, Ray-Coquard I, Blay JY, Firmin N; French Sarcoma Group (GSF-GETO). Impact of Metastasis Surgery and Alkylating-Agent-Based Chemotherapy on Outcomes of Metastatic Malignant Phyllodes Tumors: A Multicenter Retrospective Study. Ann Surg Oncol. 2020 May;27(5):1693-1699. doi: 10.1245/s10434-019-08097-x. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31773519.
- 6 - Parkes A, Wang WL, Patel S, Leung CH, Lin H, Conley AP, Somaiah N, Araujo DM, Zarzour M, Livingston JA, Ludwig J, Roland CL, Ravi V, Benjamin RS, Ratan R. Outcomes of systemic therapy in metastatic phyllodes tumor of the breast. Breast Cancer Res Treat. 2021 Apr;186(3):871-882. doi: 10.1007/s10549-021-06116-8. Epub 2021 Feb 11. PMID: 33575859.

Phyllodes - Nacontrole

De module bestaat uit een submodule:

- Nacontrole

Phyllodestumoren - Nacontrole

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van nacontrole na de behandeling van een phyllodestumor?

Aanbeveling

- Controleer patiënten met een benigne phyllodestumor niet routinematig. Goede uitleg aan de patiënt, dat er sprake is van een goedaardige afwijking waarvoor nacontrole niet nodig is, is hierbij belangrijk.
- Overweeg een halfjaarlijkse nacontrole voor patiënten met een borderline of maligne phyllodestumor door middel van lichamelijk onderzoek en (in geval van een sparende ingreep) echografie tot drie jaar na therapie. Voor patiënten >50 jaar betreft deze nacontrole een aanvulling op de screening voor mammacarcinoom in het bevolkingsonderzoek borstkanker.
- Gezien de beperkte mogelijkheden ten aanzien van behandeling van gemetastaseerde ziekte, wordt routinematig disseminatieonderzoek niet aanbevolen.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De plaats van nacontrole na de behandeling van een phyllodestumor is tot op heden onduidelijk. De systematische search van de scoping review van Bogach (2022) leverde geen studies op over het effect van routine follow-up in vergelijking met standaardzorg, geen routine follow-up of follow-up op indicatie op lokaal recidief en totale overleving. Ook leverde dit geen studies op over het effect van disseminatie onderzoek in de follow-up versus geen disseminatie onderzoek in de follow-up op totale overleving.

In afwezigheid van literatuur moet worden afgewogen wat eventuele voor- en nadelen van follow-up en disseminatie onderzoek zijn.

Routinematige follow-up van benigne phyllodestumoren geeft geen voordelen. De a priori recidiefkans is laag en het middels beeldvorming opsporen van een eventueel asymptomatisch recidief heeft bij deze benigne tumor geen voordeel voor de patiënt. Routinematige follow-up leidt tot hogere zorgkosten en extra belasting voor de patiënt en het zorgsysteem.

Voor borderline phyllodestumoren kan vroege opsporing van een asymptomatisch recidief mogelijk leiden tot een grotere kans op een opnieuw sparende chirurgische behandeling dan wel tot een grotere kans op het verkrijgen van tumorvrije snijvlakken en daarmee het eventueel voorkomen van ablatieve chirurgie of radiotherapie. Nadelen van routinematige follow-up is de extra belasting voor de patiënt en de mogelijk hogere zorgkosten.

Bij maligne phyllodestumoren is gezien de kans op optreden van metastasen niet uitgesloten dat het voortijdig opsporen van een lokaal recidief overlevingsvoordeel voor patiënten biedt, naast de hierboven al genoemde voordelen met betrekking tot lokale behandeling.

Er is geen bewijs dat het verrichten van disseminatieonderzoek in de follow-up van maligne phyllodestumoren geassocieerd is met een overlevingswinst. Er zijn geen curatieve systemische behandelingsmogelijkheden bij gemetastaseerde ziekte. Slechts één studie rapporteert over chirurgische behandeling van gemetastaseerde

ziekte na maligne phyllodes (Neron, 2020). In deze retrospectieve multicenter studie werden 51 patiënten met een gemetastaseerd maligne phyllodestumor geïnccludeerd. De mediane overleving van alle patiënten was 11,5 maanden en deze zou lager liggen dan bij andere gemetastaseerde sarcoomp Patiënten, waarbij in dezelfde Franse registratie gesproken werd over 13 maanden mediane overleving. In totaal werden 16 van de 51 patiënten geopereerd voor metastasen, waarbij ten opzichte van geen operatieve behandeling de HR voor overall survival 0,33 was; de mediane overleving was 9,9 maanden zonder en 25,9 maanden met operatieve behandeling van metastasen. In multivariate analyse was het aantal metastasen en het verrichten van chirurgie gecorreleerd met overall survival. De level of evidence van deze studie is zeer laag en kan dan ook niet worden gebruikt als rechtvaardiging voor het routinematig verrichten van disseminatie onderzoek in de follow-up.

Nadelen van het verrichten van dit onderzoek zijn het verminderen van kwaliteit van leven voor patiënten doordat zij in een asymptomatische ziekte fase al geïnformeerd worden over het niet meer curabel behandeld kunnen worden. Daarnaast is er belasting voor het zorgsysteem.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Een patiënt met een borderline of maligne phyllodestumor zal geneigd zijn de winst van disseminatieonderzoek in de nacontrole te overschatten. Een goed gesprek tussen behandelaar en patiënt over de beperkte of zelfs afwezige winst van disseminatieonderzoek en over de mogelijke nadelen hiervan, zal naar verwachting helpen te accepteren dat disseminatieonderzoek vooralsnog niet aanbevolen wordt.

Kosten (middelenbeslag)

Vroege opsporing van asymptomatische lokaal recidieven bij patiënten met een phyllodestumor leidt zeer waarschijnlijk niet tot overlevingswinst. Aangezien de waarde van disseminatieonderzoek niet bewezen is, zijn de kosten die hiermee gepaard gaan momenteel niet te verantwoorden.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In Nederlandse ziekenhuizen waar patiënten met kanker behandeld worden, bestaat een systematiek van nacontrole. Patiënten met een phyllodestumor hebben toegang tot deze zorg. Richtlijnen over de vorm van nacontrole bij patiënten met een phyllodestumor zullen helpen de nazorg te uniformeren.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Wanneer benigne phyllodestumoren recidiveren, zijn dit bijna altijd opnieuw benigne laesies. Sporadisch gaat het dan om een borderline phyllodestumor (Borhani-Khomani, 2016; Rosenberger, 2021; Yom, 2015).

Therapie voor een recidief benigne phyllodestumor is pas aangewezen als de patiënte hier zelf last van heeft. Screening op asymptomatische recidieven is niet zinvol (McCarthy, 2014). Derhalve is routine nacontrole voor deze groep patiënten niet aangewezen (Mylvaganam, 2015). Wel kan er voor patiënten toegevoegde waarde ervaren worden van nacontrole. Of er dan toch een beperkte vorm (bijvoorbeeld eenmalige echografie na 1 jaar) van nacontrole gebeurt is onderdeel van goede uitleg en shared decision making.

De werkgroep is van mening dat bij patiënten met een borderline of maligne phyllodestumor wel nacontrole geïndiceerd is alhoewel hiervoor geen hoog level bewijs voorhanden is. Nacontrole dient gericht te zijn op het herkennen van een lokaal recidief en eventuele late complicaties van de therapie.

De meeste recidieven van borderline of maligne phyllodestumoren treden op binnen drie jaar (Asoglu, 2004; Barth, 2009; Barrio, 2007; Choi, 2019; Li, 2021; McCarthy, 2014; Rosenberger, 2021) vrijwel altijd in hetzelfde kwadrant als waarin de primaire tumor zat (Barth, 2009; McCarthy, 2014).

Gezien dit korte interval tot aan het optreden van recidieven en de gerapporteerde recidiefpercentages in de literatuur, die aanzienlijk hoger zijn dan de lokaal recidiefcijfers na mammacarcinoom, is de werkgroep van mening dat een korte maar relatief frequente controle geïndiceerd is, gericht op het identificeren van een lokaal recidief.

Er is geen literatuur met betrekking tot het verrichten van disseminatie onderzoek na de behandeling van maligne phyllodestumoren. Zowel bij de follow-up na mammacarcinoom als na sarcoom is vooralsnog geen overlevingswinst aangetoond van het verrichten van disseminatie onderzoek. Analooq hieraan acht de werkgroep disseminatie onderzoek na maligne phyllodes niet geïndiceerd.

Onderbouwing

Achtergrond

Internationale richtlijnen ten aanzien van nacontrole na de behandeling van een phyllodestumor ontbreken. Een uniforme werkwijze ten aanzien van frequentie en vorm van nacontrole bij deze zeldzame tumor, ontbreekt daardoor. Ter preventie van onnodige ziekenhuisbezoeken en/of aanvullend onderzoek, alsook preventie van onderdiagnostiek, wordt in deze module een leidraad gegeven voor de nacontrole na de behandeling van een phyllodestumor.

Conclusies

Overall survival

- GRADE	No studies were found that compared <i>routine follow-up</i> with standard care, no routine follow-up or follow-up on indication in patients treated for a phyllodes tumor on the outcome overall survival. <i>Source:</i> -
------------	---

- GRADE	No studies were found that compared <i>dissemination research</i> with no dissemination research in patients with malignant phyllodes tumors on the outcome overall survival. <i>Source:</i> -
------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Not applicable.

Results

Overall survival

No studies were found that compared routine follow-up with standard care, no routine follow-up or follow-up on indication in patients treated for a phyllodes tumor on the outcome overall survival.

No studies were found that compared dissemination research with no dissemination research in patients with malignant phyllodes tumors on the outcome overall survival.

Level of evidence of the literature

Overall survival

The level of evidence for the comparison routine follow-up versus standard care, no routine follow-up or follow-up on indication in patients treated for a phyllodes tumor could not be assessed for the outcome overall survival since no appropriate studies were found.

The level of evidence for the comparison dissemination research versus no dissemination research in patients with malignant phyllodes tumors could not be assessed for the outcome overall survival since no appropriate studies were found.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following questions:

What is the value of routine follow-up after the treatment of a phyllodes tumor?

P: patients treated for a phyllodes tumor (benign/borderline/malignant)

I: routine follow-up (frequency, duration and imaging breast)

C: standard care, no routine follow-up, follow-up on indication

O: overall survival

What is the effect of dissemination research compared to no dissemination research in the follow-up of patients with malignant phyllodes tumors?

P: patients with malignant phyllodes tumor

I: dissemination research

C: no dissemination research (clinical course)

O: overall survival

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival as a critical outcome measure for decision making. A priori, the working group did not define minimal clinically (patient) important differences.

Search and select (Methods)

Bogach (2022) published a scoping review of the literature on phyllodes tumors. The included papers resulting from the systematic search were reviewed for eligibility.

The databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) and Cochrane CENTRAL were searched with relevant search terms until 10-08-2020. The detailed search strategy of the scoping review is depicted under the tab Methods.

In total, Bogach (2022) included 183 papers.

Considering routine follow-up: five studies reported on follow-up regimens. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews, randomized controlled trials, or observational comparative studies;
- Full-text English language publication;
- Complying with the PICO criteria.

After reading the full text, five studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and no studies were included.

Considering dissemination research: no studies reported on dissemination research, so no studies were included.

Results

No studies on routine follow-up or dissemination research were included in the analysis of the literature.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, Grant CS, Reynolds C, Cha SS, Donohue JH. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2004 Nov;11(11):1011-7. doi: 10.1245/ASO.2004.02.001. PMID: 15525831.
- 2 - Barrio AV, Clark BD, Goldberg JL, Hoque LW, Bernik SF, Flynn LW, Susnik B, Giri D, Polo K, Patil S, Van Zee KJ. Clinicopathologic features and long-term outcomes of 293 phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2007 Oct;14(10):2961-70. doi: 10.1245/s10434-007-9439-z. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17562113.
- 3 - Barth RJ Jr, Wells WA, Mitchell SE, Cole BF. A prospective, multi-institutional study of adjuvant radiotherapy after resection of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol*. 2009 Aug;16(8):2288-94. doi: 10.1245/s10434-009-0489-2. Epub 2009 May 8. PMID: 19424757; PMCID: PMC5053421.
- 4 - Bogach J, Shakeel S, Wright FC, Hong NJL. Phyllodes Tumors: A Scoping Review of the Literature. *Ann Surg Oncol*. 2022 Jan;29(1):446-459. doi: 10.1245/s10434-021-10468-2. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34296360.
- 5 - Borhani-Khomani K, Talman ML, Kroman N, Tvedskov TF. Risk of Local Recurrence of Benign and Borderline Phyllodes Tumors: A Danish Population-Based Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2016 May;23(5):1543-8. doi: 10.1245/s10434-015-5041-y. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26714948.
- 6 - Choi N, Kim K, Shin KH, Kim Y, Moon HG, Park W, Choi DH, Kim SS, Ahn SD, Kim TH, Chun M, Kim YB, Kim S, Choi BO, Kim JH. The Characteristics of Local Recurrence After Breast-Conserving Surgery Alone for Malignant and Borderline Phyllodes Tumors of the Breast (KROG 16-08). *Clin Breast Cancer*. 2019 Oct;19(5):345-353.e2. doi: 10.1016/j.clbc.2019.04.003. Epub 2019 Apr 11. PMID: 31103280.
- 7 - Li S, Tseng J. Phyllodes patients' perceptions of care: Do they trust their doctors? *Breast J*. 2021 Jul;27(7):621-623. doi: 10.1111/tbj.14229. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33779019.
- 8 - McCarthy E, Kavanagh J, O'Donoghue Y, McCormack E, D'Arcy C, O'Keeffe SA. Phyllodes tumours of the breast: radiological presentation, management and follow-up. *Br J Radiol*. 2014 Dec;87(1044):20140239. doi: 10.1259/bjr.20140239. Epub 2014 Oct 1. PMID: 25270608; PMCID: PMC4243211.
- 9 - Mylvaganam S, Toro C, Frank L, Vestey S, Thrush S. Phylloides tumours of the breast: best practice for follow-up. *Updates Surg*. 2015 Mar;67(1):91-5. doi: 10.1007/s13304-015-0278-3. Epub 2015 Jan 11. PMID: 25575495.

- 10 - Neron M, Sajous C, Thezenas S, Piperno-Neumann S, Reyat F, Laé M, Chakiba C, Michot A, Penel N, Honoré C, Owen C, Bertucci F, Salas S, Saada-Bouazid E, Valentin T, Bompas E, Brahmi M, Ray-Coquard I, Blay JY, Firmin N; French Sarcoma Group (GSF-GETO). Surgical Margins and Adjuvant Therapies in Malignant Phyllodes Tumors of the Breast: A Multicenter Retrospective Study. *Ann Surg Oncol*. 2020 Jun;27(6):1818-1827. doi: 10.1245/s10434-020-08217-y. Epub 2020 Jan 27. PMID: 31989361.
- 11 - Rosenberger LH, Thomas SM, Nimbkar SN, Hieken TJ, Ludwig KK, Jacobs LK, Miller ME, Gallagher KK, Wong J, Neuman HB, Tseng J, Hassinger TE, King TA, Jakub JW. Contemporary Multi-Institutional Cohort of 550 Cases of Phyllodes Tumors (2007-2017) Demonstrates a Need for More Individualized Margin Guidelines. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 20;39(3):178-189. doi: 10.1200/JCO.20.02647. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33301374; PMCID: PMC8462612.
- 12 - Yom CK, Han W, Kim SW, Park SY, Park IA, Noh DY. Reappraisal of conventional risk stratification for local recurrence based on clinical outcomes in 285 resected phyllodes tumors of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2015 Sep;22(9):2912-8. doi: 10.1245/s10434-015-4395-5. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25652050.

Borstkanker - Lokaal recidief

Overwegingen

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 systematic 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.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Onderbouwing

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

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Diagnostiek en stadiëring

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 $\frac{1}{3}$ van de recidieven door de patiënt ontdekt, $\frac{1}{3}$ bij beeldvorming en $\frac{1}{3}$ 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Behandeling

Aanbeveling

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.

Spreading en concentratie, infrastructuur

Hyperthermie is slechts op enkele plaatsen in Nederland mogelijk (Amsterdam, Rotterdam, Tilburg). Meer informatie hierover is te vinden op:

- [Amsterdam UMC Locatie AMC - Hyperthermie \(warmtebehandeling\)](#)
- [Hyperthermie - Behandeling - Erasmus MC](#)
- [Verbeeten - Radiotherapie - Hyperthermie](#)

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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 Sangen, 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 Sangen, 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 [Clemons, 2001; van Tienhoven, 1999; Voogd, 2005].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Lokale behandeling na mastectomie

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; Kamby, 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Lokale behandeling na borstsparende operatie

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; Elkhuisen, 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Lokale behandeling van regionale recidieven

Overwegingen

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.

Onderbouwing

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>

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Systemische behandeling locoregionaal recidief

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

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

Samenvatting literatuur

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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Gemetastaseerde borstkanker

Op afstand gemetastaseerde ziekte moet worden beschouwd als een niet-curabele ziekte. Belangrijke doelstellingen bij de behandeling zijn daarom buiten het verlengen van het leven het optimaliseren van de kwaliteit van leven door het verminderen van ziekte-gerelateerde symptomen.

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 dient een volledige stadiëring plaats te vinden zoals beschreven in de module primaire diagnostiek. Het doel is om andere en bedreigende tumorlokalisaties op te sporen, een prognose te bepalen en het effect van behandeling in de toekomst te kunnen evalueren.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Diagnostiek en stadiëring

Aanbeveling

Bij lage verdenking op metastasen wordt initieel conventionele diagnostiek geadviseerd.

Bij hoge verdenking op metastasen en/of afwijkingen bij conventionele diagnostiek is een FDG-PET/lid-CT geïndiceerd.

Na het stellen van de diagnose metastase is een volledig stadieringsonderzoek door middel van FDG-PET/lid-CT aangewezen om bedreigende tumorlokalisaties op te sporen, een prognose te bepalen en de uitgangssituatie vast te leggen ten behoeve van therapiemonitoring.

Histologische bevestiging van de diagnose gemetastaseerde borstkanker wordt geadviseerd, ook voor bepaling van hormoonreceptor en HER2 overexpressie, en ter uitsluiting van een benigne afwijking of een andere primaire tumor.

Overwegingen

Vrijwel overal heeft de introductie van de FDG-PET/lid-CT het conventionele stadieringsonderzoek vervangen. Een groot voordeel hiervan is dat met één onderzoek alle organen kunnen worden beoordeeld met een hoge sensitiviteit.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij klinische verdenking op skeletmetastasen is skeletscintigrafie van waarde aangevuld met SPECT/CT van symptomatische en afwijkende gebieden en zo nodig MRI.</p> <p>FDG-PET/lid-CT heeft een bewezen hogere sensitiviteit voor de detectie van botmetastasen t.o.v. skeletscintigrafie (98% vs 78%).</p> <p>C Ghosh 2014, Withofs 2011, O'Sullivan 2015, Aukema 2010</p>
Niveau 3	<p>FDG-PET/CT heeft een hogere sensitiviteit voor thoraxmetastasen t.o.v. X-thorax en contrast CT (FDG-PET/CT sensitiviteit 76% voor longmetastasen en 94% voor thoracale lymfkliermetastasen vs. CT sensitiviteit 65% voor longmetastasen en 31% voor thoracale lymfkliermetastasen)</p> <p>B Mahner 2008</p> <p>C Evangelista 2012</p>

Niveau 2	FDG-PET/Id-CT kan worden toegepast als een diagnostische modaliteit met hoge sensitiviteit (ca. 97-99%) en specificiteit (ca. 85-92%) ter stadiëring bij hoge klinische verdenking op metastasen en indien na conventionele beeldvorming verdenking op metastasen is gerezen.
B	Aukema 2010, Manohar 2012, Koolen 2012, Groheux 2013

Niveau 3	Histologische bevestiging van de diagnose gemetastaseerde borstkanker 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 2016, ESMO guidelines 2016

Samenvatting literatuur

Beeldvormend onderzoek

Klachten van het houdings- en bewegingsapparaat

Bij 85% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar het skelet op [Ellis 2000, Wood 2005]. Het skelet is ook vaak de eerste lokalisatie van metastasen, met een voorkeur voor wervelkolom en bekken gevolgd door ribben, schedel en femur [Hamaoka 2004].

Skeletscintigrafie geeft een goed overzicht van het gehele skelet. Tijdens skeletscintigrafie kan in symptomatische en afwijkende gebieden aanvullend een SPECT-CT opname uitgevoerd worden, dit verhoogt zowel de sensitiviteit als specificiteit en geeft tevens morfologische informatie [Ghosh 2014, Withofs 2011]. Indien op de SPECT-CT toch een aspecifieke bevinding wordt gedaan dan kan de diagnostiek verder uitgebreid worden met MRI [O'Sullivan 2015]. 18F-NAF PET/CT heeft een hogere sensitiviteit (100%) en specificiteit (97%) t.o.v. conventionele skeletscintigrafie (resp. 78% en 48%) [O'Sullivan 2015], echter wordt dit in Nederland nog zelden toegepast. De sensitiviteit van FDG-PET/lowdose(Id)CT voor de detectie van botmetastasen is bij FDG opnemende tumoren hoger t.o.v. botsintigrafie: 98% vs. 78% [O'Sullivan 2015]. Daarnaast heeft FDG-PET/Id-CT het voordeel dat direct een volledige stadiering wordt verricht met hoge accuratesse [Aukema 2010, Manohar 2012, Koolen 2012, Groheux 2013]. Men moet zich realiseren dat skeletscintigrafie, röntgenfoto's en CT niet geschikt zijn om betrouwbaar de reactie van botmetastasen op therapie te beoordelen (zie evaluatie therapierespons). Om respons op therapie te beoordelen moet gebruikt worden gemaakt van PET/Id-CT of MRI [Tateishi 2008, Lecouvet 2014, Humbert 2015].

Thoracale klachten

Intrathoracale borstkankermetastasen gaan vaak naar longen, pleura, mediastinum en luchtwegen. 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 een primair bronchuscarcinoom [Berman 2013, Casey 1984, Jung 2004, Kreisman 1983]. Histologische bevestiging is daarom noodzakelijk voor een adequate diagnose, stadiëring en planning.

Ter inventarisatie wordt een X-thorax geadviseerd waarbij men moet beseffen dat een X-thorax een lage

sensitiviteit heeft voor longmetastasen in een vroeg stadium [Henschke 1999, Koolen 2012]. CT-thorax als onderdeel van PET/Id-CT is een meer accurate modaliteit voor detectie van thoracale metastasen. Bij gemetastaseerde ziekte naar de thorax 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 heeft PET/Id-CT een belangrijke aanvullende waarde. De sensitiviteit voor detectie van mediastinale lymfkliermetastasen is 94% voor FDG-PET/Id-CT vs. 31% voor diagnostische CT met contrast [Mahner 2008]. Wat betreft longmetastasen heeft FDG PET/Id-CT een vergelijkbare, of mogelijk zelfs hogere sensitiviteit vergeleken met CT [Mahner 2008], aangezien met PET de 'niet nader te differentiëren' nodi op CT beter gekarakteriseerd kunnen worden [Evangelista 2012]. Men moet zich wel realiseren dat 'partial volume effecten' en ademhalingsbewegingen de sensitiviteit van PET voor kleine pulmonale nodi (<1cm), met name in de ondervelden van de longen, beperken. De IdCT beelden, zoals verkregen tijdens het hybride onderzoek, kunnen helpen om kleine noduli zonder FDG opname alsnog te detecteren. 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 [Ellis 2000, Wood 2005]. Levermetastasen zijn zelden solitair. Echografie is geschikt als screeningsmodaliteit, maar bij klinische verdenking op metastasen is FDG-PET/Id-CT het onderzoek van keuze. FDG-PET/Id-CT heeft de voorkeur daar dit een onderzoeksmodaliteit is met een hogere sensitiviteit dan alleen CT voor volledige stadiëring [Fuster 2008, Mahner 2008, Koolen 2012].

Neurologische klachten

Hersenmetastasen treden bij 6-16% van patiënten met een gemetastaseerde ziekte op [Ellis 2000, Wood 2005]. CT detecteert de meeste hersenmetastasen, maar MRI heeft een hogere sensitiviteit. Bij verdenking op epidurale metastasen is MRI superieur [Sha 2011, Fink 2013]. Tumorcellen in de liquor cerebrospinalis zijn bewijzend voor meningitis carcinomatosa, zie ook de richtlijn hersenmetastasen op www.oncoline.nl/hersenmetastasen.

Histologisch onderzoek

Bij het vermoeden op metastasen dient de diagnose (indien mogelijk) histologisch geverifieerd te worden, om gemetastaseerde ziekte te bevestigen en te karakteriseren [NCCN 2016]. Hormoonreceptoren en HER2 overexpressie kunnen een dynamisch patroon vertonen 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 [ESMO 2016]. Verlies van hormoonreceptoren voorspelt ongevoeligheid voor endocriene 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Systemische therapie bij metastasen

De module bestaat uit meerdere submodules:

- Chemotherapie
- Endocriene therapie
- Anti-HER2 therapie
- HER2 gerichte therapie gemetaseerde setting
- Immuntherapie gemetastaseerde setting
- Bisfosfonaten
- Erfelijke borstkanker

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Chemotherapie

Aanbeveling

Chemotherapie is de behandeling van keuze bij:

- Hormoonreceptor-negatief gemetastaseerde borstkanker
- Endocriene resistentie
- Snel progressieve gemetastaseerde borstkanker met dreigende orgaandysfunctie

De keuze van chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte wordt gemaakt op grond van de responskans, bijwerkingen en kwaliteit van leven en hangt af van diverse factoren. De keuze dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met de patiënt genomen te worden. Er is dan ook geen specifieke optimale chemotherapie in eerste- of tweede lijn aan te wijzen.

Combinatiechemotherapie wordt vooral gereserveerd voor relatief fitte patiënten met snel progressieve ziekte.

Bij ouderen wordt monotherapie geadviseerd, met een voorkeur voor middelen met een laag bijwerkingenprofiel.

Overwegingen

Keuze en volgorde van behandeling met chemotherapie

Antracyclines en/of taxanen worden als de meest effectieve chemotherapie beschouwd bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en worden vaak als eerstelijnsbehandeling toegepast. Meestal wordt na antracycline en taxanen gekozen voor capecitabine. De keuze van chemotherapie hangt van diverse factoren af en dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met de patiënt genomen te worden. Er is dan ook geen specifieke optimale chemotherapie keuze of volgorde in eerste- of tweede lijn aan te wijzen. 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.

Chemotherapie bij ouderen

Over de haalbaarheid en uitkomsten van chemotherapie bij patiënten van 75 jaar en ouder met gemetastaseerde borstkanker is maar zeer beperkte informatie beschikbaar. Monotherapie voor geselecteerde patiënten kan zinvol zijn met een overleving van meer dan 2 jaar, maar er is ook een groep ouderen die binnen 3 maanden overlijdt [Debled 2011]. De International Society of Geriatric Oncology (SIOG) en Eusoma adviseren bij ouderen behandeling met monotherapie in plaats van combinatie chemotherapie, met een voorkeur voor middelen met een laag bijwerkingenprofiel zoals wekelijks paclitaxel, liposomale antracyclines, capecitabine, vinorelbine of eribuline [Wildiers 2007, Muss 2014]. Ouderen hebben meer kans op bijwerkingen door chemotherapie door een veranderde farmacokinetiek, bijkomende niet-oncologische aandoeningen en het gebruik van andere medicatie. Ook bij fitte ouderen blijft het belangrijk om zich te realiseren dat de farmacokinetiek van veel oncolytica anders is door de invloed van de leeftijd op de nier- en leverfunctie.

Chemotherapie bij gestoorde leverfunctie

In tegenstelling tot de nierfunctie is de metabole functie van de lever niet gemakkelijk te meten. Bij gebrek aan makkelijk uitvoerbare en betrouwbare testen worden in de praktijk de serumwaardes van bilirubine, transaminasen, gamma-glutamyltransferase en alkalisch fosfatase gebruikt om een inschatting te maken. Bij een gestoorde leverfunctie (bilirubine >25 $\mu\text{mol/l}$ en/of transaminases >5 maal de normaalwaarde) dient de dosering aangepast te worden van antracyclines, taxanen, erubuline en vinorelbine [Panday 1997]. In een studie met 36 borstkankerpatiënten met een gestoorde leverfunctie bij uitgebreide levermetastasen werd wekelijks epirubicine (25 mg/m²) goed verdragen, zelfs bij icterische patiënten [Twelves 1989].

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	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. B Bontenbal 1998
Niveau 1	Toevoegen van een taxaan aan antracycline bevattende therapie verlengt wel het progressievrije interval, maar niet de overleving. A1 Gheri 2005, Piccart-Gebhart 2008
Niveau 3	Capecitabine is een effectief middel na voorbehandeling met antracyclines en taxanen. C Ershler 2006
Niveau 3	Eribuline heeft na voorbehandeling met antracyclines en taxanen een vergelijkbare effectiviteit als capecitabine. C Cortes 2011, Twelves 2014, Kaufman 2015
Niveau 1	Combinatiechemotherapie geeft, in vergelijking met monotherapie, een hogere responskans en langer progressievrij interval en een bescheiden voordeel in overleving, maar ook meer bijwerkingen. A1 Carrick 2009

Niveau 3	<p>Carboplatin heeft een hogere responskans dan docetaxel als eerstelijns chemotherapie bij patiënten met een BRCA mutatie.</p> <p>C Tutt 2015</p>
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Chemotherapie bij gemetastaseerde ziekte is geïndiceerd bij hormoonreceptor-negatieve ziekte, bij endocriene resistentie of bij snel progressieve ziekte met dreigende orgaan dysfunctie [Cardoso 2014, Cardoso 2017]. Met chemotherapie is bij hormoonreceptor-positieve ziekte de kans op respons even groot als met endocriene therapie, maar wordt er vaak sneller effect gezien, echter ten koste van meer bijwerkingen. Voor patiënten met een tumor met HER2 overexpressie: zie de module doelgerichte therapie.

De keuze van chemotherapie hangt af van diverse factoren zoals de conditie en leeftijd van de patiënt, respons op voorbehandelingen, bijwerkingen van voorbehandeling (zoals neuropathie, bij antracyclines cave cumulatieve dosis: doxorubicine 450 mg/m² en epirubicine 900 mg/m²), comorbiditeit, lever- en nierfunctie, de snelheid van progressie van ziekte, verwachte bijwerkingen maar bovenal van de voorkeuren van de patiënt. Bij de motivatie spelen factoren als levensverwachting, kwaliteit van leven, comorbiditeit, thuissituatie, voorkeur voor orale versus intraveneuze therapie en de verwachte frequentie van ziekenhuisbezoek een rol bij de besluitvorming omtrent de keuze van chemotherapie.

Antracyclines en taxanen

Antracyclines en taxanen worden als het meest effectief beschouwd bij de behandeling van gemetastaseerde borstkanker en worden vaak als eerstelijnsbehandeling toegepast. De kans op een respons met een eerstelijnsbehandeling is ongeveer 40-60% met een mediane responsduur van 8-12 maanden [Bontenbal 1998].

Er zijn negen studies die een antracycline + taxaan bevattende combinatie in de eerstelijns vergeleken met een antracycline bevattende combinatie zonder een taxaan (FEC, FAC, AC of EC) [Biganzoli 2002, Bontenbal 2005, Jassem 2001, Langley 2005, Luck 2000, Mackey 2002, Nabholz 2003, Sledge 2003, Tubiana-Hulin 2003]. De meta-analyses naar de effectiviteit van de antracycline/taxaan (A/T) combinaties versus antracycline bevattende combinatie zonder een taxaan laten zien dat deze A/T combinaties wel een hoger responspercentage en een langere progressievrije overleving bewerkstelligen, maar geen toename in totale overleving [Ghera 2005, Seidman 2004, Piccart-Gebhart 2008]. Bij de combinatie van een antracycline met docetaxel maakt het verschil in neutropene koorts in vergelijking met standaardkuren (20-30% vs. 2-10%) deze combinatie niet toepasbaar zonder primaire ondersteuning met groeifactoren.

In enkele gerandomiseerde studies is sequentiële behandeling met een antracycline en een taxaan vergeleken met een combinatie van beide middelen [Fountzilias 2001, Sledge 2003, Alba 2004, Conte 2004]. Met combinatietherapie werd in de meeste studies vaker neutropene koorts gezien, zonder een significant verschil in overleving.

Monotherapie

Meerdere studies hebben laten zien dat een wekelijks schema paclitaxel effectiever is dan driewekelijkse toediening [Jones 2005, Piccart-Gebhart 2007, Sparano 2007, Tabernero 2004], terwijl een driewekelijks schema van docetaxel juist effectiever blijkt dan een wekelijks regime [Jones 2005, Sparano 2007]. Andere opties van monotherapie zijn capecitabine, vinorelbine, wekelijks adriamycine, eribuline, nab-paclitaxel, liposomaal doxorubicine, carboplatine [Petrelli 2016], cyclofosfamide of mitoxantrone.

- Capecitabine is een effectief middel gebleken na voorbehandeling met antracyclines en taxanen [Ershler 2006]. Capecitabine bleek effectiever dan het CMF schema [Stockler 2011].
- Eribuline heeft na voorbehandeling met antracyclines en taxanen een vergelijkbare effectiviteit als capecitabine, maar andere bijwerkingen zoals alopecia en een andere toedieningsweg (intraveneus vs. oraal). Capecitabine heeft andere bijwerkingen zoals hand-voet-syndroom [Cortes 2011, Twelves 2014, Kaufman 2015].
- Capecitabine en vinorelbine geven vrijwel geen alopecia, bij andere schema's dient de mogelijkheid van hoofdhuidkoeling overwogen te worden ter preventie van chemotherapie-geïnduceerde alopecia.
- Bij een sterke voorkeur voor orale chemotherapie kan een behandeling met capecitabine of vinorelbine worden gegeven.
- In geval van paclitaxel-allergie is nab-paclitaxel, een cremophor-vrije formulering van paclitaxel gebonden aan nanopartikels albumine, een goed alternatief [Gradishar 2005]. In de TNT-studie werden patiënten met gemetastaseerd triple negatieve borstkanker gerandomiseerd tussen eerste lijn carboplatin en docetaxel. Patiënten met een BRCA mutatie hadden een hogere responskans op carboplatin dan docetaxel. Bovendien was het toxiciteitsprofiel gunstiger bij carboplatin [Tutt 2015]. Bij gemetastaseerde triple negatieve borstkanker zonder BRCA mutatie, zijn geen specifieke chemotherapie opties aan te geven anders dan bij HER-negatieve borstkanker.

Combinatietherapie

Combinatiechemotherapie wordt vooral gereserveerd voor relatief fitte patiënten met snel progressieve ziekte. Een Cochrane-analyse heeft aangetoond dat combinatiechemotherapie in vergelijking met monotherapie een significant voordeel heeft in tumorrespons en tijd tot progressie en dat er een bescheiden voordeel is in de overleving, maar dat er significant meer bijwerkingen zijn [Carrick 2009]. Gegevens over vervolgbehandelingen en kwaliteit van leven werden in deze analyse niet meegenomen. Zowel de ASCO guidelines als de ESO-ESMO Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3) prefereren derhalve monotherapie boven combinatiechemotherapie en stellen dat er geen specifieke optimale chemotherapie in eerste- of tweede lijn aan te wijzen is [Partridge 2014, Cardoso 2017]. Deze internationale richtlijnen stellen dat de keuze van chemotherapie maatwerk is, toegesneden op de individuele patiënt.

Voorbeelden van combinatiechemotherapie zijn adriamycine en cyclofosfamide (AC), docetaxel en capecitabine, CMF (cyclofosfamide, methotrexaat en fluorouracil) of carboplatin in combinatie met paclitaxel of gemcitabine.

- De combinatie van docetaxel en capecitabine leidde tot een langere PFS en OS dan met capecitabine alleen [O'Shaughnessy 2002]. Docetaxel in combinatie met capecitabine was effectiever dan de combinatie van docetaxel met epirubicine [Bachelot 2009]. Echter, een combinatie van capecitabine met gemcitabine bleek even effectief als maar minder toxisch dan docetaxel met capecitabine [Chan 2009].

- Capecitabine met paclitaxel bleek even effectief als epirubicine met paclitaxel [Luck 2013].
- Cisplatin en gemcitabine bij gemetastaseerd triple negatieve borstkanker bleek even effectief als paclitaxel en gemcitabine, maar minder toxisch [Hu 2015].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Endocriene therapie

Aanbeveling

Patiënten met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker komen in aanmerking voor endocriene therapie. De keuze van de endocriene therapie wordt bepaald door de menopauzale status, het type en de duur van eerder gegeven adjuvante endocriene therapie en de duur vanaf het einde van adjuvante endocriene therapie.

Bij een viscerale crisis of bewezen endocriene resistentie is er een indicatie voor chemotherapie.

De keuze voor eerstelijns endocriene therapie hangt af van adjuvante voorbehandeling en kan bestaan uit een aromataseremmer, tamoxifen of fulvestrant. Bij premenopauzale patiënten dient ovariële suppressie aan de therapie toegevoegd te worden. De optimale volgorde van type van endocriene therapie na eerstelijns endocriene therapie is niet bekend.

De toevoeging van een CDK4/6 remmer aan een aromataseremmer of aan fulvestrant verbetert in respectievelijk eerste- of hogere lijn de progressievrije overleving van patiënten met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker. Er zijn geen gegevens over het effect op de overleving noch over in welke lijn deze combinatiebehandeling het beste kan worden toegediend.

De toevoeging van everolimus aan exemestaan als tweede- of hogere lijns therapie verbetert ten opzichte van monotherapie met exemestaan significant de progressievrije overleving van patiënten met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker die progressief zijn op non-steroïdale aromataseremmers. De combinatiebehandeling gaat gepaard met meer toxiciteit.

Schema endocriene therapie

Endocriene lijn	Therapie	
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal
Eerste lijn	Als bij postmenopauzaal, met toevoeging van ovariële suppressie*	Niet-steroïdale aromataseremmers* Steroïdale aromataseremmers* Fulvestrant* Tamoxifen
Tweede lijn en later**	Als bij postmenopauzale patiënten	Anti-oestrogenen

* Endocriene therapie al dan niet in combinatie met een CDK4/6 remmer

** Indien exemestane: al dan niet in combinatie met everolimus

NB: Er zijn onvoldoende gegevens over de optimale volgorde van endocriene interventie in de derde lijn. In uitzonderlijke situaties kan nog overwogen worden farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen te geven.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Bij premenopauzale patiënten met gemetastaseerde, hormoonreceptor-positieve borstkanker geeft de combinatie tamoxifen met LHRH in de eerste lijn een langere ziektevrije overleving dan behandeling met een van beide middelen alleen.</p> <p>A1 Klijn 2001</p>
Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale patiënten met gemetastaseerde, hormoonreceptor-positieve borstkanker geven aromataseremmers in de eerste lijn een hoger remissiepercentage en een langere ziektevrije overleving dan tamoxifen.</p> <p>A2 Bonneterre 2000, Mauri 2006, Mouridsen 2001, Nabholz 2000, Paridaens 2004</p>
Niveau 2	<p>Bij niet-endocrien voorbehandelde postmenopauzale patiënten met gemetastaseerde, hormoonreceptor-positieve borstkanker geeft fulvestrant een langere ziektevrije overleving dan anastrozol.</p> <p>B Robertson 2016, Ellis 2015</p>

Samenvatting literatuur

Patiënten met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker komen in aanmerking voor endocriene therapie. Dit geldt voor hormoonreceptor-positieve borstkanker ongeacht de mate van ER- en PR positiviteit, alhoewel de kans op respons meestal hoger is bij een hoger percentage van hormoonreceptor-positieve tumorcellen. Vanwege mogelijke disconcordantie in hormoonreceptor status tussen de primaire tumor en latere metastasen wordt een biopt van een metastase aanbevolen [Amir 2012, Hoefnagel 2013]. De uitslag van de hormoonreceptor status van een botbiopt dient hierbij voorzichtig geïnterpreteerd te worden, omdat het decalcificatie-proces de uitslag soms kan beïnvloeden [Schrijver 2016]. Alleen patiënten met een viscerale crisis (ernstige orgaandysfunctie bij viscerale metastasen met snelle progressie) of bewezen endocriene resistentie hebben een indicatie voor primaire behandeling met chemotherapie [Cardoso 2014, Cardoso 2017]. Aanwijzingen voor een verminderde kans op effect van endocriene therapie bij primaire endocriene resistentie zijn het optreden van recidief ziekte gedurende de eerste 2 jaar van adjuvante endocriene therapie of progressie binnen 6 maanden op eerstelijns endocriene therapie, alhoewel voor de klinische praktijk hiervoor geen strikte definities gegeven kunnen worden [Cardoso 2014]. Secundaire of verkregen endocriene resistentie kan later optreden.

Duur

De keuze van endocriene therapie bij gemetastaseerde ziekte hangt af van de menopauzale status van de patiënt, het type en de duur van de gegeven adjuvante endocriene therapie en de duur vanaf het einde van de adjuvante endocriene therapie [Rugo 2016, Cardoso 2017]. De *clinical benefit* (het percentage patiënten

met respons + stabiele ziekte) op eerstelijns endocriene therapie varieert van ongeveer 50% bij ER+/PR-tumoren tot ongeveer 70% bij ER+/PR+ tumoren. De mediane duur van de *clinical benefit* is 12-18 maanden, maar kan zeer variabel en soms zeer langdurig zijn. De reactie op endocriene therapie treedt soms langzaam op, een observatieperiode van 3 maanden of langer kan nodig zijn om regressie waar te nemen [Muss 1994]. De endocriene therapie wordt gecontinueerd tot aan evidente ziekteprogressie, zoals vastgesteld op basis van klachten, lichamelijk onderzoek en radiologisch onderzoek [Rugo 2016]. Het veranderen van therapie gebaseerd op alleen tumormarkers verbetert de uitkomst voor patiënten niet [Rugo 2016]. Een 'tumor flare' reactie (tijdelijke toename in tumor-gerelateerde klachten) kan soms kort na start van endocriene therapie optreden, vooral bij tamoxifen, en dient niet met progressieve ziekte verward te worden.

Eerstelijns

De aanbevolen volgorde van endocriene therapie bij gemetastaseerde borstkanker 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 [Bonneterre 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. In de gerandomiseerde FALCON studie werden 462 postmenopauzale patiënten gerandomiseerd voor fulvestrant (500 mg) of anastrozol [Robertson 2016]. Deze studie bevestigde de fase II FIRST studie naar fulvestrant (500 mg) of anastrozol in eerstelijns setting [Ellis 2015]. Geen enkele patiënt was eerder behandeld met (adjuvante) endocriene therapie. Na een mediane follow-up van 25 maanden was de progressievrije overleving (PFS) significant beter voor patiënten behandeld met fulvestrant: 16,6 maanden vs. 13,8 maanden met anastrozol (HR 0,797; $p=0,0486$). In de praktijk zijn echter de meesten met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker al in adjuvante setting endocrien voorbehandeld. De combinatie van anastrozol en fulvestrant (met een lage dosis van 250 mg) werd in 2 studies vergeleken met alleen anastrozol als eerstelijns therapie. In de FACT studie werd geen verschil gevonden, terwijl de SWOG 0226 studie (waarin meer dan helft van de patiënten geen enkele endocriene voorbehandeling had ontvangen) voor de combinatie een betere PFS vond van 15,0 vs. 13,5 maanden (HR 0,80; 95%CI 0,68-0,94) [Bergh 2012, Mehta 2012]. Bij de combinatiebehandeling werd in de SWOG studie een lagere spiegel van anastrozol gezien, wat mogelijk op een farmacologische interactie wijst [Hertz 2016]. De beperkte data ondersteunen tot dusverre niet een klinisch relevant voordeel van het combineren van endocriene therapie met een andere endocriene therapie of met chemotherapie.

Bij endocriene therapie bij premenopauzale patiënten wordt de toevoeging van ovariële suppressie middels een ovariëctomie of LHRH agonist geadviseerd. De beslissing en de keuze van ovariële suppressie dient gezamenlijk met de patiënt genomen te worden. Hierbij dient uiteraard aandacht gegeven te worden aan de bijkomende gevolgen van het (definitief) induceren van een premature menopauzale situatie met alle bijkomende bijwerkingen zoals osteoporose, libidoverlies, infertiliteit, opvliegers en psychische klachten. In een meta-analyse van 4 studies bij 506 premenopauzale patiënten gaf de combinatie van tamoxifen met LHRH in de eerste lijn een langere ziektevrije overleving dan behandeling met een van beide middelen alleen [Klijn 2001]. Enkele fase II studies toonden effectiviteit van ovariële suppressie in combinatie met aromataseremmers bij premenopauzale patiënten [Carlson 2010, Cheung 2010, Nishimura 2013].

Zowel de ASCO Guidelines 2016 als de ESMO Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC3) stellen dat eerstelijns endocriene therapie afhangt van adjuvante voorbehandeling en kan bestaan uit een

aromataseremmer, tamoxifen of fulvestrant, al dan niet met een CDK4/6 remmer [Rugo 2016, Cardoso 2017]. Beide richtlijnen adviseren voor premenopauzale patiënten toevoeging van ovariële suppressie [Rugo 2016, Cardoso 2017].

Tweedelijns en later

Een volgende lijn van endocriene behandeling dient overwogen te worden tot er geen klinisch voordeel is geweest van twee voorgaande endocriene lijnen. De optimale volgorde van type endocriene therapie na eerstelijns endocriene therapie is niet bekend [Rugo 2016, Cardoso 2017]. Ook na chemotherapie kan endocriene therapie als consolidatie worden overwogen. Na falen van een niet-steroïdale aromataseremmer kan soms een respons optreden met de steroïdale aromataseremmer exemestaan [Paridaens 2004]. Het anti-oestrogeen fulvestrant dient te worden toegediend met een oplaadschema en een maandelijks dosering van 500 mg. Met deze dosering werd een significant langere tijd tot progressie bereikt ten opzichte van een eerder onderzochte dosering van 250 mg [Di Leo 2010].

CDK 4/6 remmers en endocriene therapie

De cycline-afhankelijke kinasen CDK4 en CDK6 bevorderen de overgang van de G1-fase naar de S-fase in de celcyclus. Veranderingen in de cycline-CDK4/6-retinoblastoom cascade zijn geassocieerd met endocriene resistentie bij hormoonreceptor-positieve borstkanker. De waarde van toevoeging van de selectieve CDK4/6-remmers palbociclib en ribociclib aan endocriene therapie is onderzocht bij postmenopauzale patiënten (of premenopauzale patiënten die postmenopauzaal gemaakt werden met een LHRH agonist) met gemetastaseerde hormoonreceptor-positieve borstkanker.

In de PALOMA-2 studie werd palbociclib plus letrozol vergeleken met letrozol plus placebo als eerstelijns therapie bij 666 patiënten [Finn 2016]. Toevoeging van palbociclib gaf een toename van mediane PFS van 14,5 naar 24,8 maanden (HR 0,58; 95%CI 0,46-0,72). Eerdere adjuvante endocriene therapie was toegestaan mits >12 maanden interval tussen beëindiging en het optreden van metastasen, wat bij 56% van de geïnccludeerde patiënten het geval was. In de PALOMA-3 studie werd palbociclib met fulvestrant vergeleken met fulvestrant met placebo als tweedelijns therapie bij 521 patiënten [Cristofanilli 2016]. Ruim 20% had ziekteprogressie tijdens of na adjuvante endocriene therapie en bijna 80% kreeg eerdere endocriene therapie vanwege metastasen. Toevoeging van palbociclib gaf een toename van de mediane progressievrije overleving van 4,6 naar 9,5 maanden (HR 0,46; 95%CI 0,36-0,59). In beide studies werd (nog) geen overlevingswinst aangetoond. In de MONALEESA-2 studie werd ribociclib met letrozol vergeleken met letrozol met placebo als eerstelijns therapie bij 668 patiënten [Hortobagyi 2016]. Na 18 maanden was het PFS percentage 63,0% voor de combinatie versus 42,2% voor de placebo groep (HR 0,56; 95%CI 0,43-0,72). Toevoeging van ribociclib gaf een toename van mediane PFS van 16,0 naar 25,3 maanden (HR 0,57; 95% CI 0,46-0,70) [O'Shaughnessy 2018]. In bovengenoemde studies werd de toevoeging van een CDK4/6 remmer goed verdragen en werd met name vaker leukopenie en neutropenie gezien, overigens zonder neutropene koorts.

Concluderend werd het voordeel in PFS waargenomen bij alle vooraf gedefinieerde patiëntensubgroepen en werd de combinatiebehandeling goed verdragen. Een mogelijk effect op overleving en de periode waarmee start van palliatieve chemotherapie kan worden uitgesteld is nog niet gerapporteerd. Daar een deel van de patiënten met alleen endocriene therapie ook een langdurige respons bereikt, zonder de noodzaak van meer frequente ziekenhuiscontroles en met minder kosten, is het voor artsen en patiënten de vraag of CDK4/6 remmers het beste in eerste of tweedelijns toegepast kunnen worden.

Everolimus

Activatie van de intracellulaire mTOR (mammalian target of rapamycin) cascade kan een oorzaak zijn van resistentie voor endocriene therapie. Everolimus is een selectieve mTOR-remmer die oraal toegediend wordt. In de BOLERO-2 studie werd everolimus met exemestaan vergeleken met exemestaan met placebo als tweede- of hogere lijns therapie bij 724 postmenopauzale patiënten met ER+ en HER2- gemetastaseerde borstkanker met progressie op de non-steroïdale aromataseremmer letrozol of anastrozol [Baselga 2012, Yardley 2013]. De mediane PFS voor patiënten met everolimus-exemestaan was 7,8 maanden en voor patiënten met exemestaan 3,2 maanden (HR 0,45; 95%CI 0,38-0,54). De mediane overleving was niet significant beter met 31,0 versus 26,6 maanden (HR 0,89; 95%CI 0,73-1,10) [Piccart 2014]. De meest voorkomende graad 3-4 bijwerkingen van everolimus zijn stomatitis, huiduitslag, vermoeidheid, diarree, infecties, misselijkheid [Baselga 2012]. Met preventieve mondspoelingen met een dexamethason oplossing gedurende 8 weken kan de incidentie en de ernst van stomatitis als bijwerking van everolimus aanzienlijk worden gereduceerd [Rugo 2017].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Anti-HER2 therapie

Aanbeveling

Eerste lijn

- Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde ziekte dienen in de eerste lijn te worden behandeld met de combinatie van trastuzumab, pertuzumab én docetaxel. Bij intolerantie voor docetaxel kan wekelijks paclitaxel een alternatief zijn. Na het afronden van de chemotherapie dient de behandeling met anti-HER2 behandeling gecontinueerd te worden.
- Overweeg bij patiënten met ER+HER2+ gemetastaseerde ziekte anti-HER2 behandeling plus endocriene therapie. Overweeg alleen endocriene therapie in het geval van bijzondere omstandigheden zoals contra-indicaties voor chemotherapie, geringe tumorload en/of een traag ziektebeloop.

Tweede lijn

- Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde ziekte kunnen in de tweede lijn, of binnen 6 maanden na afgeronde adjuvante anti-HER2 behandeling worden behandeld met T-DM1.
- Bij progressie onder trastuzumab wordt het voortzetten van anti-HER2 behandeling met trastuzumab in combinatie met een vervolgbehandeling geadviseerd.

Derde en latere lijnen

Behandelopties in latere lijnen met anti-HER2 behandeling zijn:

- Een combinatie van single agent chemotherapie met trastuzumab
- Een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
- De combinatie van lapatinib met capecitabine.

De optimale volgorde van mogelijke anti-HER2 behandelingen is niet bekend.

De behandeling van hersenmetastasen van HER2-positieve gemetastaseerde ziekte hangt af van factoren als de performance score, het aantal hersenmetastasen, voorbehandeling en symptomen. Wegens het ontbreken van studies kunnen er geen strikte aanbevelingen gegeven worden. Bij een beperkt aantal hersenmetastasen wordt bespreking van het behandelplan in een multidisciplinair neuro-oncologie overleg aanbevolen.

De optimale behandelduur van anti-HER2 behandelingen bij HER2-positieve gemetastaseerde ziekte na het bereiken van een (al dan niet pathologische) complete respons is niet bekend.

De keuze van therapie voor HER2-positieve gemetastaseerde ziekte wordt gemaakt op grond van diverse factoren waaronder voorbehandelingen, eerdere respons, bijwerkingen en kwaliteit van leven een rol spelen. De keuze dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met patiënt genomen te worden.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en overexpressie van HER2 is de combinatie van trastuzumab, pertuzumab én docetaxel als eerstelijns therapie (bij primair gemetastaseerde ziekte of >6 maanden na gestaakte adjuvante HER2 behandeling) effectiever dan trastuzumab + docetaxel.</p> <p>A2 Swain 2015</p>
Niveau 3	<p>Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en overexpressie van HER2 is T-DM1 noninferieur aan trastuzumab met een taxaan of aan T-DM1 met pertuzumab.</p> <p>A2 Perez 2017</p>
Niveau 3	<p>Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en overexpressie van HER2 is T-DM1 als tweedelijns therapie effectiever dan capecitabine + lapatinib.</p> <p>A2 Diéras 2017</p>
Niveau 3	<p>Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en overexpressie van HER2 is T-DM1, in de derde lijn of verder, effectiever dan trastuzumab + chemotherapie of lapatinib + chemotherapie.</p> <p>A2 Krop 2017</p>
Niveau 1	<p>Bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker en overexpressie van HER2 verlengt de toevoeging van trastuzumab aan capecitabine en aan vinorelbine de progressievrije en totale overleving.</p> <p>A2 Bartsch 2007, Chan 2007, von Minckwitz 2009</p>
Niveau 2	<p>Bij progressie onder trastuzumab is het voortzetten van HER2-blokkade in combinatie met een vervolgbehandeling effectiever dan een vervolgbehandeling zonder HER2-blokkade.</p> <p>B Gori 2012, Hamberg 2011</p>
Niveau 2	<p>Toevoegen van HER2-blokkade aan endocriene therapie verbetert de respons en de progressievrije overleving bij patiënten met een ER+HER2+ tumor. Deze behandeling is niet de eerste keus.</p> <p>A2 Gradishar 2017, Kaufman 2009 C Johnston 2009</p>

Samenvatting literatuur

Bij 15-20% van alle borstkankers is er overexpressie van HER2. Patiënten met HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker komen in aanmerking voor systemische behandeling met anti-HER2 middelen. De huidige beschikbare anti-HER2 middelen zijn trastuzumab, pertuzumab, trastuzumab-emtansine (T-DM1) en lapatinib.

- Trastuzumab is een monoclonaal antilichaam dat aan het extracellulaire domein van HER2 bindt.
- Pertuzumab is een monoclonaal antilichaam dat aan het extracellulaire dimeriserende domein van HER2 bindt.
- Het antibody-conjugate trastuzumab-emtansine (T-DM1) is een conjugaat bestaande uit trastuzumab gekoppeld aan emtansine, een anti-microtubuli cytostaticum.
- Lapatinib is een tyrosine kinase inhibitor tegen EGFR1 (HER1) en HER2.

Trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 worden intraveneus toegediend, lapatinib is een oraal middel. Trastuzumab kan ook subcutaan worden toegediend.

Behandeling van voorbehandelde patiënten met trastuzumab monotherapie resulteerde in fase II studies bij 10-20% in een objectieve respons, met een responsduur van ongeveer 9 maanden [Cobleigh 1999, Estrevez 2003]. In de studie van Vogel (2002) werd trastuzumab monotherapie als eerstelijns behandeling gegeven. De responskans was in deze studie ongeveer 35% met een mediane responsduur van meer dan 12 maanden. In de tweede generatie studies werd anti-HER2 behandeling gecombineerd met chemotherapie, waarbij grotere effecten gezien werden dan met alleen chemotherapie [Burstin 2001, Marty 2005, Slamon 2001]. In gerandomiseerde fase II/III studies toonden combinaties van trastuzumab met chemotherapie (paclitaxel, doxorubicine of docetaxel) een langere (progressievrije) overleving [Slamon 2001, Chan 2007, Geyer 2006]. De combinaties van trastuzumab met andere chemotherapie zoals vinorelbine was eveneens effectief [Bartsch 2007, Chan 2007]. De combinatie van trastuzumab met capecitabine versus capecitabine monotherapie liet een responskans zien van 48% vs. 27%, tijd tot progressie (8,2 vs. 5,6 maanden (HR 0,69) en overleving 25,5 versus 20,4 maanden [von Minckwitz 2009]. Duale anti-HER2 behandeling is onderzocht voor de combinaties trastuzumab met pertuzumab, trastuzumab met lapatinib en T-DM1 met pertuzumab [Gradisher 2017, Diéras 2017, Perez 2017]. De combinatie van trastuzumab met endocriene therapie is onderzocht in de TanDEM studie [Kaufman 2009].

Keuze van anti-HER2 behandeling

De behandeling van HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker is afhankelijk van de fase waarin de metastasen optreden. Er wordt onderscheid gemaakt naar primair gemetastaseerde ziekte of metastasen ontstaan meer dan 6 maanden na adjuvante anti-HER2 behandeling versus metastasen ontstaan tijdens of binnen 6 maanden na adjuvante anti-HER2 behandeling [Diéras 2017]. Ook de eerder gegeven behandelingen, de ER-status van de metastase, bijwerkingen van eerdere behandelingen en de wens van de patiënt spelen een rol bij de behandelkeuze.

Eerstelijns anti-HER2 behandeling

De eerstelijns behandeling van patiënten met primair gemetastaseerde borstkanker of metastasen ontstaan >6 maanden na adjuvante anti-HER2 behandeling is gebaseerd op de CLEOPATRA studie en bestaat uit

trastuzumab, pertuzumab in combinatie met docetaxel. In deze studie met 808 patiënten gaf de toevoeging van pertuzumab aan trastuzumab gecombineerd met 6-8 cycli docetaxel een verbetering van de respons (80% vs. 69%) en van zowel progressievrije als totale overleving (respectievelijk mediaan 18,7 vs. 12,4 maanden en 56,5 vs. 40,8 maanden (HR 0,68 95%CI 0,56-0,84). In deze studie hadden 48 (12%) patiënten in de controlearm een cross-over naar pertuzumab, en werd de duale HER2-blokkade gecontinueerd tot aan progressie. [Swain 2015]. In de fase II studie van Dang (2015) bleek de combinatie van pertuzumab, trastuzumab en wekelijks paclitaxel effectief (mediane PFS van 19,5 maanden in eerste en tweede lijn) en goed te tolereren. Uit de MARIANNE studie bleek niet dat T-DM1, al dan niet met pertuzumab, beter was dan (in de eerste lijn gegeven) behandeling met trastuzumab plus een taxaan [Perez 2017]. De uitkomsten van deze studie geven geen aanleiding om de eerstelijns anti-HER2 behandeling te veranderen.

Tweedelijns anti-HER2 behandeling

Behandeling in de tweedelijns van patiënten met progressieve gemetastaseerd ziekte na trastuzumab plus een taxaan (of binnen 6 maanden na afgeronde adjuvante anti-HER2 behandeling) is gebaseerd op de EMILIA trial en bestaat uit T-DM1 [Dieras 2017]. In deze studie werden 991 patiënten na minimaal 2 lijnen anti-HER2 therapie behandeld met T-DM1 of capecitabine plus lapatinib. Na een mediane follow-up van 35 maanden was de PFS 10 vs. 6 maanden; de respons 44 vs. 31% (HR 0,65; 95%CI 0,55-0,77) en de OS 29,9 vs. 25,9 maanden (HR 0,75; 95%CI 0,64-0,88) [Diéras 2017]. Er zijn echter geen data over T-DM1 na behandeling met HER2-blokkade met trastuzumab plus pertuzumab. Evenmin zijn er data over HER2-blokkade met trastuzumab plus pertuzumab na progressie op duale blokkade in eerste lijn.

Na tweedelijns anti-HER2 behandeling

Indien er in eerdere lijn nog geen behandeling met T-DM1 heeft plaatsgevonden, is T-DM1 geïndiceerd. Dit is gebaseerd op de TH3RESA studie, waarbij 602 patiënten behandeld werden met trastuzumab-emtansine of treatment of physicians choice (meestal trastuzumab plus chemotherapie). Behandeling met T-DM1 resulteerde in een betere mediane overleving (22,7 maanden (95%CI 19,4-27,5) vs. 15,8 maanden (95%CI 13,5-18,7); HR 0,68 (95%CI 0,54-0,85)) [Krop 2017].

Andere behandelopties in latere lijnen met anti-HER2 behandeling zijn een combinatie van single agent chemotherapie plus trastuzumab, een combinatie van endocriene behandeling plus trastuzumab of capecitabine plus lapatinib. Er is geen bewijs dat in deze setting een bepaald schema de voorkeur verdient, zoals ook gesteld in de ASCO richtlijnen uit 2014 [Ramakrishna 2014] en de ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC3) uit 2017 [Cardoso 2017].

Onderzochte combinaties met chemotherapie zijn bijvoorbeeld vinorelbine + trastuzumab [Bartsch 2007, Chan 2007] en capecitabine + trastuzumab [von Minckwitz, 2009]. Volgens de ESO-ESMO richtlijn kan trastuzumab in latere lijnen met vrijwel alle andere soorten chemotherapie gecombineerd worden [Cardoso 2017].

Indien de voorkeur aan een oraal schema gegeven wordt is capecitabine + lapatinib een optie. Bij 399 patiënten behandeld met capecitabine + lapatinib vs. capecitabine monotherapie was de TTP 6 vs. 4 maanden, overigens zonder een verschil in overleving (75 vs. 65 weken) [Cameron 2010].

Anti-HER2 behandeling met endocriene therapie

In de eerstelijns behandeling van ER+HER2+ gemetastaseerde ziekte kan anti-HER2 behandeling met endocriene therapie worden overwogen bij bijzondere omstandigheden, zoals een contra-indicatie voor

chemotherapie, geringe tumorload en/of een traag ziektebeloop.

De combinatie van endocriene therapie + trastuzumab werd onderzocht in de TanDEM studie waarbij 207 postmenopauzale vrouwen met zowel ER+HER2+ borstkanker werden gerandomiseerd voor anastrozol met of zonder trastuzumab. De responskans (20,3% vs. 6,8%, $p=0,018$), PFS (4,8 vs. 2,4 maanden, $p=0,0016$) en clinical benefit (42,7 vs. 27,9%, $p=0,026$) verbeterden met de combinatie [Kaufman 2009]. Combinatie van letrozol + lapatinib liet vergelijkbare verbeteringen zien [Johnston 2009]. Bij premenopauzale vrouwen is geen onderzoek beschikbaar voor endocriene behandeling plus anti-HER behandeling.

In de Pertain fase II studie kregen 258 postmenopauzale vrouwen in de eerste lijn pertuzumab + trastuzumab + een aromataseremmer (AI) (anastrozol of letrozol) of trastuzumab + AI. De PFS was 18,9 vs. 15,8 maanden (HR 0,65; 95%CI 0,48-0,89) [Arpino 2016]. Belangrijk is, dat de helft van de patiënten gedurende 18 tot 24 weken inductie chemotherapie met een taxaan kregen.

De combinatie van trastuzumab, lapatinib én een aromataseremmer liet in de ALTERNATIVE studie in de eerste lijn bij 369 patiënten een mediane PFS van 11,0, 5,7 en 8,3 maanden zien voor respectievelijk trastuzumab + lapatinib + AI, trastuzumab +AI en lapatinib + AI. De overlevingsdata zijn echter nog niet matuur en duale HER2 behandeling gaf meer toxiciteit [Gradisher 2017]. Op grond van deze gegevens is er nu geen plaats voor endocriene therapie in combinatie met duale HER2-blokkade.

Anti-HER2 behandeling zonder chemotherapie

In verschillende studies wordt gekeken naar upfront anti-HER2 behandeling zonder chemotherapie, met uitstel van toxiciteit met behoud van effectiviteitsdoel. In de HAT studie kregen 168 patiënten trastuzumab, bevacizumab én paclitaxel of trastuzumab + bevacizumab bij progressie gevolgd door toevoeging van paclitaxel. De mediane PFS was 19,8 maanden (95%CI 14,9-25,6) en 19,6 maanden (95%CI 12,0-32,0), waarbij voor de 2 fasen van behandeling voor het eerste deel de PFS 10,4 maanden was (95%CI 6,2-15,0) en voor het tweede deel (met paclitaxel) 8,2 maanden (95%CI, 7,0-12,6) [Drooger 2016].

Onderhoudsbehandeling met anti-HER2 middelen na staken chemotherapie

Omdat in de CLEOPATRA studie met de huidige standaard eerstelijns behandeling van trastuzumab, pertuzumab en docetaxel na staken van de chemotherapie zowel de trastuzumab als de pertuzumab gecontinueerd wordt, lijkt het logisch deze combinatie als standaard anti-HER2 onderhoudsbehandeling te gebruiken [Swain 2015]. Er zijn geen studies die het voortzetten van duale HER2-blokkade na progressie onderschrijven.

Algemeen geldt dat de specifieke anti-HER2 behandeling gecontinueerd wordt zolang deze qua toxiciteit acceptabel is.

Behandeling met trastuzumab wordt na voltooien van de chemotherapie voortgezet, ook voorbij progressie. De onderbouwing hiervoor komt uit de studie van Gori, waarbij 51 patiënten met viscerale metastasen en 16 patiënten met hersenmetastasen, die eerder behandeld waren met zowel een trastuzumab- als een lapatinib-gebaseerd schema. Bij herbehandeling met een trastuzumab-gebaseerd schema werden 1 complete remissie (2%), 18 partiële responsen (29%) en 10 stabiele ziektes ≥ 6 maanden (14%) gezien. De mediane respons was 8,1 maanden (95%CI 5,5-10,7). Bij follow-up van 13 maanden, was de mediane PFS 4,9 maanden (95%CI 4,2-5,6) en de OS 19,4 maanden (95%CI 14,0-25,0) [Gori 2012]. De Nederlandse Hertax studie laat in een retrospectieve analyse bij 101 patiënten zien dat trastuzumab treatment beyond progression (toegepast bij

46% van patiënten in de trastuzumab + docetaxel groep en bij 37% in de trastuzumab gevolgd door docetaxel groep) een correlatie had met langere overleving in beide behandelarmen (36,0 vs. 18,0 en 30,3 vs. 18,6 maanden, respectievelijk) [Hamburg 2011].

Bij oestrogeenreceptor-positieve ziekte is het gebruikelijk om na het voltooien van de chemotherapie trastuzumab te combineren met endocriene therapie als onderhoudsbehandeling om de bereikte respons te consolideren.

Het is bij HER2-positieve metastasen niet bekend hoe lang anti-HER2 behandeling gecontinueerd moet worden na het bereiken van een (al dan niet pathologische) complete respons.

Hersenmetastasen

Hersen- of leptomeningeale metastasen komen vaak voor bij HER2-positieve gemetastaseerde borstkanker [Pestalozzi 2013]. In het algemeen hebben hersenmetastasen bij gemetastaseerde borstkanker een slechte prognose met een zeer korte levensverwachting, maar bij HER2-positieve ziekte en een goede klinische conditie kan de prognose verscheidene jaren bedragen. De behandeling van hersenmetastasen van HER2-positieve ziekte hangt af van factoren als de performance score, het aantal hersenmetastasen, voorbehandeling en symptomen [Ramakrishna 2014]. Bij een beperkt aantal hersenmetastasen gaat de voorkeur uit naar minder toxische therapie in plaats van totale schedelbestraling, met lokale therapie zoals chirurgie of stereotactische radiotherapie gevolgd door systemische therapie. Bespreking van het behandelplan dient laagdrempelig in multidisciplinair verband plaats te vinden in nauw overleg met de neuroloog, radiotherapeut en neurochirurg.

Er zijn geen gerandomiseerde studies naar anti-HER2 therapie bij patiënten met hersenmetastasen. Verschillende fase II studies hebben effectiviteit van combinaties van lapatinib met capecitabine, antracyclines en platinabevattende chemotherapie beschreven [Ramakrishna 2014]. Case series en een analyse van de EMILIA studie beschreven activiteit van T-DM1 bij hersenmetastasen bij HER2-positieve ziekte [Krop 2015, Kalsi 2015, Bartsch 2015, Keith 2016]. In de fase II LANDSCAPE studie bleek de combinatie van lapatinib met capecitabine effectief bij 29 van de 44 evalueerbare patiënten. In deze studie was meer dan 90% eerder met trastuzumab behandeld.

Toxiciteit

De cardiotoxiciteit van trastuzumab is met conservatieve maatregelen meestal reversibel. Herintroductie van trastuzumab 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 behandeling met 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.

In de CLEOPATRA studie werd geen verschil in cardiotoxiciteit gevonden bij de combinatie pertuzumab en trastuzumab, waarbij de verdere procentuele daling van LVEF <50% laag was (1 vs. 2%) [Swain 2015].

T-DM1 geeft net als lapatinib weinig cardiotoxiciteit en een LVEF daling <50% was in de EMILIA studie in beide armen gering (2%) [Diéras 2017]. T-DM1 geeft in vergelijking tot de combinatie van trastuzumab + lapatinib minder bijwerkingen. In vergelijking tot lapatinib was er sprake van 41 vs. 57% graad 3/4 toxiciteit: 2

vs. 21% diarree, 0 vs. 16% palmar plantar erythrodysesthesia en 0,8 vs. 5,0% braken. T-DM1 geeft wel een hoge kans op trombopenie (13%) en leverproef stoornissen (7%) [Diéras 2017].

De combinatie trastuzumab, pertuzumab én docetaxel geeft als schema meer niet-cardiale toxiciteit vergeleken met trastuzumab + docetaxel. Dit betreft diarree (67 vs. 46%), huiduitslag (34 vs. 24%), mucositis (27 vs. 20%) en graad 3/4 neutropene koorts (14 vs. 8%) [Swain 2015].

Lapatinib + letrozol gaf in vergelijking met alleen letrozol 10 vs. 1% graad 3/4 diarree [Johnston 2009].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

HER2 gerichte therapie gemetaseerde setting

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de tucatinib als toevoeging aan de behandeling met trastuzumab en capecitabine in vergelijking met trastuzumab en capecitabine bij vrouwen met gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker?

Aanbeveling

Overweeg behandeling met trastuzumab deruxtecan bij patiënten met gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker na eerdere behandeling met tenminste trastuzumab en een taxaan.

Overweeg de toevoeging van tucatinib aan de behandeling met trastuzumab en capecitabine bij patiënten met gemetastaseerd HER2-positieve borstkanker na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en TDM-1.

Andere behandelopties in latere lijnen met anti-HER2 behandeling zijn:

- Een combinatie van single agent chemotherapie met trastuzumab
- Een combinatie van endocriene behandeling met trastuzumab
- De combinatie van lapatinib met capecitabine.

De optimale volgorde van mogelijke anti-HER2 behandelingen is niet bekend.

De keuze van therapie voor HER2-positieve gemetastaseerde ziekte wordt gemaakt op grond van diverse factoren waaronder voorbehandelingen, eerdere respons, bijwerkingen en kwaliteit van leven. De keuze dient geïndividualiseerd en in nauw overleg met patiënt genomen te worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Tucatinib

Het rapport van de commissie ter Beoordeling Oncologische Middelen (BOM) gaf in 2021 op basis van de HER2CLIMB studie (Murthy, 2020) een positief advies over het toevoegen van tucatinib aan behandeling met trastuzumab en capecitabine na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom (NVMO-BOM, 2021).

Follow-up data van deze studie op gebied van kwaliteit van leven (Mueller, 2021) en overleving (Curigliano, 2022) zijn later gepubliceerd. Voor beide cruciale uitkomstmaten (algehele overleving en progressie-vrije overleving) zijn uitkomsten gerapporteerd. Er is voor beide uitkomsten sprake van een klinisch relevant voordeel voor de toevoeging van tucatinib aan de behandeling met trastuzumab en capecitabine. Na een mediane follow-up van 29.6 maanden liet de HER2CLIMB studie een mediane overleving zien van 24.7 maanden (233 events: 56.5%) in de tucatinib groep in vergelijking met een mediane overleving van 19.2 maanden (137 events: 67.8%) in de controle groep bij patiënten met een gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom na eerdere behandeling met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 (Curigliano, 2022). Dit verschil is klinisch relevant.

Daarnaast is progressievrije overleving (PFS) gerapporteerd in de studie met follow-up data van 7.6 maanden (319 events: 77.8%) in de tucatinib groep en 4.9 maanden (163 events: 80.6%) in de controle groep. Dit verschil is klinisch relevant. Opmerkelijk is dat in het cohort patiënten met hersenmetastasen de geschatte 1-jaars-intracraniele PFS 40 procent in de tucatinib-groep was en 0 procent in de controlegroep.

De bewijskracht voor de cruciale uitkomstmaten is laag. Dit heeft met name te maken met het risico op bias door invloed en sponsoring van de industrie op het design van de studie en schrijven van het manuscript. Daarnaast liet het betrouwbaarheidsinterval voor de beide uitkomsten, ook de mogelijkheid tot geen verschil zien tussen de behandeling met tucatinib, trastuzumab en capecitabine in vergelijking met alleen behandeling met trastuzumab en capecitabine.

Toxiciteit is in de HER2CLIMB trial ook onderzocht. Bijwerkingen van graad drie of hoger werden in de tucatinib combinatie groep bij 60.6 procent van de patiënten gezien en in de controle groep bij 51.2 procent. In de tucatinib combinatie groep leidde voor zes patiënten (1.5%) de bijwerkingen tot overlijden en in de controle groep was dit voor vijf patiënten (2.5%). De toevoeging van tucatinib gaat gepaard met iets meer bijwerkingen, waarbij met name hand-voetsyndroom en diarree van graad 3 en hoger iets vaker voorkwamen. Ook werd er vaker een verhoogd ASAT, ALAT, bilirubine en creatinine vastgesteld in de groep patiënten behandeld met tucatinib, maar dit lijkt niet klinisch relevant te zijn.

Kwaliteit van leven is in een follow-up studie met data van de HER2CLIMB trial onderzocht. Data ten aanzien van de EQ-VAS score na 30 dagen follow-up, konden uit de studie gehaald worden. De tucatinib combinatie groep had een mediane score van 74.9 en de controle groep had een mediane score van 69.9. Deze verschillen zijn niet klinisch relevant.

De bewijskracht voor de belangrijke uitkomstmaten toxiciteit en kwaliteit van leven is laag. Ook dit heeft te maken met het risico op bias door invloed en sponsoring van de industrie op het design van de studie en schrijven van het manuscript. Daarnaast waren er een laag aantal events in zowel de interventie als controle groep.

Trastuzumab-deruxtecan

Het rapport van de Commissie BOM gaf in 2022 op basis van de DESTINY-Breast-03-studie een advies over de behandeling met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) (NVMO-BOM, 2022). In de DESTINY-Breast03-studie wordt behandeling met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) vergeleken met behandeling met trastuzumab-emtansine (T-DM1) bij patiënten met een irresectabel of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom die eerder waren behandeld met ten minste trastuzumab en een taxaan voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte of die progressie van ziekte vertoonden binnen 6 maanden na het afronden van (neo)adjuvante therapie met ten minste trastuzumab en een taxaan.

De mediane follow-up bedroeg 16,2 maanden in de T-DXd-groep en 15,3 maanden in de T-DM1-groep (Cortés, 2022).

In totaal hadden 134 (52,1 procent) van de patiënten behandeld met T-DXd ten minste één bijwerking van graad 3 of hoger ten opzichte van 126 patiënten (48,3 procent) in de T-DM1-groep. In de studie zijn geen patiënten overleden aan bijwerkingen van de behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3

of 4 in de T-DXd-groep waren neutropenie (19,1 procent), trombocytopenie (7,0 procent), leukopenie (6,6 procent), misselijkheid (6,6 procent), anemie (5,8 procent) en moeheid (5,1 procent). Bij 36,2 procent van de patiënten behandeld met T-DXd was er sprake van enige mate van haaruitval (graad 3 0,4 procent). Pneumonitis kwam voor bij 27 van de 261 patiënten in de T-DXd-groep (10,5 procent): graad 1 bij 7 patiënten, graad 2 bij 18 patiënten en graad 3 bij 2 patiënten (0,8 procent). In de T-DXd-groep moesten 21 patiënten (8,2 procent) de behandeling staken vanwege een pneumonitis of een interstitieel longbeeld.

Het primaire eindpunt PFS was statistisch significant beter in de T-DXd-groep dan in de T-DM1-groep (HR: 0,28 [95% BI: 0,22-0,37]; $P = <0,0001$). De mediane PFS was nog niet bereikt (95%BI: 18,5 – niet bereikt) in de T-DXd-groep en 6,8 maanden (95%BI: 5,6-8,2) in de T-DM1-groep. De 1-jaars progressievrije overleving was 75,8 procent in de T-DXd-groep en 34,1 procent in de T-DM1-groep. Bijwerkingen van T-DXd zijn over het algemeen hanteerbaar en vergelijkbaar in ernst en frequentie met die van T-DM1. Pneumonitis is een bijwerking die wel vaker voorkomt bij T-DXd en bij 8 procent van de patiënten leidt tot permanent staken van de behandeling.

Dit resultaat voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. De overall survival (OS), secundair eindpunt van de DESTINY-Breast-03-studie, is nog onvoldoende matuur.

Kosten (middelenbeslag)

De commissie BOM heeft in het rapport beschreven dat de kosten van behandeling met tucatinib nog niet bekend zijn (d.d. maart 2021).

De beroepsvereniging NVMO stelt dat bij een positief advies van de commissie BOM er een indicatie is voor het gebruik en dat de effecten de extra middelen waard zijn.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

De toevoeging van Tucatinib aan trastuzumab en capecitabine in de HER2CLIMB trial heeft een positief advies gekregen van de commissie BOM, omdat deze behandeling volgens de Paskwil criteria een relevant verschil in OS en DFS geeft en geen negatief effect op kwaliteit van leven of toxiciteit.

Het resultaat uit de DESTINY-Breast-03-studie voldoet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. De overall survival, secundair eindpunt van de DESTINY-Breast-03-studie, is nog onvoldoende matuur.

Onderbouwing

Achtergrond

Er zijn in de afgelopen jaren een aantal HER2-gerichte middelen bijgekomen. Een aantal middelen is door de commissie ter Beoordeling Oncologische Middelen (BOM) beoordeeld maar nog niet in de richtlijn opgenomen. Een van deze middelen is tucatinib, een tyrosine kinase remmer met een specifieke binding aan het HER2-eiwit, wat in combinatie met HER2-gerichte middelen en chemotherapie onderzocht werd in tweede lijn en hoger voor HER-positief gemetastaseerd mammacarcinoom nadat deze patiënten eerder met trastuzumab, pertuzumab en T-DM1 behandeld werden.

Een ander middel is trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), een antilichaam-geneesmiddel-conjugaat (ADC) bestaande uit het antilichaam trastuzumab (T), dat gekoppeld is aan de cytotoxische stof deruxtecan (DXd). T-DXd was ten tijde van de zoekvraag voor deze revisie nog niet door de commissie BOM beoordeeld maar wordt wel in deze module meegenomen. DXd is een derivaat van exatecan, een topo-isomerase I-remmer. T-DXd bindt aan de HER2-receptor, waarna het middel in de HER2 tot expressie brengende cel wordt opgenomen en deruxtecan vervolgens in de cel en lokaal aan omringend weefsel wordt vrijgegeven. Het voordeel van dit werkingsmechanisme is dat gezonde cellen minder worden blootgesteld aan de chemotherapie, waardoor bijwerkingen worden beperkt. De ratio DXd per antilichaam bedraagt 8. Dat wil zeggen dat er 8 moleculen DXd aan één trastuzumab antilichaam zijn gekoppeld.

Conclusies

Overall survival

Low GRADE	<p>The evidence suggests that treatment with tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine may increase overall survival when compared with treatment with trastuzumab and capecitabine alone in patients with HER2 metastatic breast cancer who have progressive disease (including patients with brain metastases) after therapy with trastuzumab, pertuzumab and TDM1.</p> <p><i>Source: Murthy, 2020; Curigliano, 2022</i></p>
------------------	---

Progression-free survival

Low GRADE	<p>The evidence suggests that treatment with tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine increases progression-free survival when compared with treatment with trastuzumab and capecitabine alone in patients with HER2 metastatic breast cancer who have progressive disease (including patients with brain metastases) after therapy with trastuzumab, pertuzumab and TDM1.</p> <p><i>Source: Murthy, 2020; Curigliano, 2022</i></p>
------------------	---

Quality of life

Low GRADE	<p>The evidence suggests that treatment with tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine may result in little to no difference regarding quality of life when compared with treatment with trastuzumab and capecitabine alone in patients with HER2 metastatic breast cancer who have progressive disease (including patients with brain metastases) after therapy with trastuzumab, pertuzumab and TDM1.</p> <p><i>Source: Mueller, 2021</i></p>
------------------	--

Toxicity

Low GRADE	<p>The evidence suggests that treatment with tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine results in little to no difference in toxicity when compared with treatment with trastuzumab and capecitabine alone in patients with HER2 metastatic breast cancer who have progressive disease after therapy with trastuzumab, pertuzumab and TDM1.</p> <p><i>Source: Murthy, 2020; Curigliano, 2022</i></p>
------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Murthy (2020) performed an international multicenter, double blind phase III trial (the HER2CLIMB trial). Patients diagnosed with advanced HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who were previously treated with trastuzumab, pertuzumab and trastuzumab emtansine (TDM1) and with an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score of 0 and 1 were included in this study from January 2016. Patients who were previously treated for metastatic disease with capecitabine or a HER2-targeted tyrosine kinase inhibitor or patients with leptomeningeal disease were excluded. Patients were randomly assigned to the intervention group and placebo group, using a 2:1 ratio.

The intervention consisted of treatment with tucatinib (300 milligram orally twice daily throughout the treatment period) in combination with trastuzumab (6 milligram per kilogram of bodyweight intravenously once every 21 days, with an initial loading dose of 8 milligram per kilogram) and capecitabine (1000 mg per square meter of body-surface area orally twice daily on days 1 to 14 of each 21-day cycle). The control treatment consisted of treatment with placebo (orally twice daily throughout the treatment) in combination with trastuzumab (6 milligram per kilogram of bodyweight intravenously once every 21 days, with an initial loading dose of 8 milligram per kilogram) and capecitabine (1000 mg per square meter of body-surface area orally twice daily on days 1 to 14 of each 21-day cycle). The tucatinib group consisted of 410 patients with a median age of 55 years. The placebo group consisted of 202 patients with a median age of 54 years. In the tucatinib group, 59.3 percent of the patients had a positive oestrogen receptor (ER) and/or progesterone receptor (PR) status. In the placebo group, 62.9 percent had a positive ER and/or PR status. In the tucatinib group 34.9 percent and in the placebo group 38.1 percent of the patients had stage IV at initial diagnosis. Murthy (2020) reported overall survival, progression-free survival and toxicity.

Mueller (2021) evaluated patient-reported Health-Related Quality of Life (HR-QoL) of patients from the HER2CLIMB trial as described by Murthy (2020). Selection criteria and treatment were as reported by Murthy (2020). Assessment of HR-QoL was initiated in August 2017 and therefore only administered to patients enrolled after this date.

The tucatinib group consisted of 218 patients with median age of 55 years. The placebo group consisted of 113 patients with median age of 54 years.

Mueller (2021) reported HR-QoL using the EuroQol five dimensions five levels (EQ-5D-5L) questionnaire which consists of five dimensions (mobility, usual activities, self-care, pain/discomfort and anxiety/depression) each rated on a five-point scale (EuroQol, 2019). The EQ-5D-5L also includes a visual analogue scale (EQ-VAS) in which patients rate current overall health from zero (worst imaginable health state) to 100 (best imaginable health state). Patients completed the HR-QoL questionnaire before treatment administration at day one of cycle one, every two cycles during cycles three to nine, every three cycles starting at cycle twelve and at 30-day follow-up visit after stopping treatment.

Curigliano (2022) performed the final overall survival analysis with the data from the HER2CLIMB trial as described by Murthy (2020). Inclusion and exclusion criteria were as reported by Murthy (2020). Intervention and control treatment of the HER2CLIMB trial were as reported by Murthy (2020). Curigliano (2022) reported overall survival data, progression-free survival data and toxicity in addition to the study of Murthy (2020). Median follow-up for OS was 29.6 months (an additional 15.6 months from the primary analysis by Murthy (2020)).

Among patients who were randomized to receive placebo (n=197), 26 crossed over to the tucatinib combination group. Patients who crossed over and received tucatinib were included in the assessments of the placebo combination group, which introduced a bias in the ITT analysis favoring the placebo combination group. Several sensitivity analyses were carried out, however, and did not show any significant difference from the ITT analysis.

Results

Overall survival

Murthy (2020) reported overall survival (OS). The estimated OS in the tucatinib group was 44.9 percent and 26.6 percent in the placebo group. In the tucatinib group a median OS of 21.9 months (130 events; 31.7%) was reported and in the placebo group 17.4 months (85 events: 42.1%) (HR 0.66 [95%CI 0.50-0.88]). This difference is clinically relevant.

Curigliano (2022) reported the final OS analysis in addition to the OS data of Murthy (2020). In the tucatinib group a median OS of 24.7 months (233/410 events: 56.8%) was reported and in the placebo group 19.2 months (137/202 events: 67.8%) (HR 0.73 [95%CI 0.59-0.90]). Curigliano (2022) also reported an estimated two-year OS rate of 51 percent in the tucatinib group and 40 percent in the control group. This difference is clinically relevant.

Progression-free survival

Murthy (2020) reported progression-free survival (PFS). In the tucatinib group a median PFS of 7.8 months (178 events) was reported and in the placebo group 5.6 months (97 events) (HR 0.54 [95%CI 0.42-0.71]). This difference is clinically relevant.

Curigliano (2022) reported the final PFS analysis in addition to the PFS data of Murthy (2020). In the tucatinib group a median PFS of 7.6 months (319/410 events: 77.8%) was reported and in the control group 4.9 months (163/202 events: 80.6%) (HR 0.57 [95%CI 0.47-0.70]). Curigliano (2022) also reported an estimated one-year PFS rate of 29 percent in the tucatinib group and 14 percent in the control group. These differences are clinically relevant. Regarding patients with brain metastases in this study, the estimated 1-year intracranial PFS (CNS-PFS) was 40% in the tucatinib arm and 0% in the control arm. In patients with untreated or treated and progressing (active) brain metastases, estimated 1-year CNS-PFS was 35% in the tucatinib arm and 0% in the control arm, and in patients with treated (stable) brain metastases, it was 53% in the tucatinib arm and 0% in the control arm (Curigliano, 2022).

Quality of Life

Mueller (2021) reported median scores on the EQ-VAS at 30-day follow-up.

In the tucatinib group a median score of 74.9 on the EQ-VAS at 30-day follow-up was reported and in the placebo group a median score of 69.6 was reported. This difference is not clinically relevant.

The EQ-5D-5L was only visually displayed in a graphic with percentage of patients reporting no or slight problems for the different subscales or moderate, severe or extreme problems for the different subscales. It was not possible to extract mean scores for the two groups.

Toxicity

Murthy (2020) reported any adverse events, grade ³ three adverse events, adverse events leading to discontinuation of tucatinib or placebo and adverse events leading to death.

In the tucatinib group 223 patients experienced a grade ³ 3 adverse event (55.2%) and in the placebo group 96 patients experienced a grade ³ 3 adverse event (48.7%). Most common grade ³ 3 adverse events were diarrhea with 12.9 percent in the tucatinib group and 8.6 percent in the placebo group and Palmar-Plantar Erythrodysesthesia (PPE) syndrome with 13.1 percent in the tucatinib group and 9.1 percent in the placebo group.

There were 23 adverse events (5.7%) leading to discontinuation of tucatinib reported and 6 adverse events (3.0%) leading to discontinuation of the placebo treatment. In the tucatinib group six adverse events (5.7%) leading to death were reported and in the placebo group five (2.5%).

These differences are not clinically relevant.

Curigliano (2022) reported the final adverse events in addition to the adverse events Murthy (2020) reported in the HER2CLIMB trial. Only grade ³ three treatment-emergent adverse events and treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of tucatinib or placebo, comprised new data. Regarding grade ³ three adverse events, 245 events (60.6%) in the tucatinib group were reported and 101 events (51.3%) in the control group. Regarding final data for adverse events leading to discontinuation of tucatinib or placebo, 52 events (12.9%) were reported in the tucatinib group and 23 events (11.7%) in the control group.

In the tucatinib group six adverse events (1.5%) leading to death were reported and in the placebo group five (2.5%)

These differences are not clinically relevant.

Level of evidence of the literature

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure *overall survival* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding sponsor involvement in study design and writing) and number of included patients (-1; imprecision because the confidence interval includes the possibility of no clinically relevant effect). Therefore the level of evidence was graded as low.

Progression-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure *progression-free survival* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding sponsor involvement in study design and writing) and number of included patients (-1; imprecision because confidence interval includes the possibility of a positive effect or no effect). Therefore the evidence was graded as low.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure *quality of life* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias because of sponsor involvement in original study design and writing

assistance) and number of included patients (-1; because of small number of events). Therefore the evidence was graded as low.

Toxicity

The level of evidence regarding the outcome measure *toxicity* was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias regarding sponsor involvement in study design and writing) and number of included patients (-1; imprecision because of the small number of events). Therefore the evidence was graded as low.

Zoeken en selecteren

An analysis of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of treatment with tucatinib, trastuzumab and capecitabine compared with treatment with trastuzumab and capecitabine on overall survival, progression-free survival, quality of life and toxicity for women diagnosed with HER2-positive metastatic breast cancer?

P: Women diagnosed with HER2-positive metastatic breast cancer

I: Treatment with tucatinib, trastuzumab and capecitabine

C: Treatment with trastuzumab and capecitabine

O: Overall survival, progression-free survival, quality of life and toxicity

Relevant outcome measures

The guideline development group considered overall survival and progression-free survival as *critical* outcome measures for decision making and toxicity and quality of life as *important* outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The working group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Overall survival >12 weeks or HR < 0.7 (NVMO-BOM, 2016)
- Progression-free survival: >12 weeks or HR < 0.7 (NVMO-BOM, 2018)
- Toxicity: Lethal complications ³5% or serious complications ³25% (NVMO-BOM, 2016)
- Quality of life: ³7 points change on the EQ-VAS (Pickard, 2007) or ³ 10 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other quality of life instruments

Search and select (Methods)

The report of the Dutch evaluation committee of oncological drugs (BOM committee) was used to answer this question (BOM, 2021). The BOM committee evaluated the HER2CLIMB trial (Murthy, 2020) following the registration of tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine by the European Medicines Agency (EMA) registration. Regarding the HER2CLIMB trial, two follow-up studies (Mueller, 2021; Curigliano, 2022) were published with data from the HER2CLIMB trial after the publishing date of the report of the BOM committee and therefore the studies of Mueller (2021) and Curigliano (2022) were also selected.

Results

Three studies were included in the analysis of the literature (Murthy, 2020; Mueller, 2021, Curigliano, 2022). Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- 1 - Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, Kim MH, Tseng LM, Petry V, Chung CF, Iwata H, Hamilton E, Curigliano G, Xu B, Huang CS, Kim JH, Chiu JWY, Pedrini JL, Lee C, Liu Y, Cathcart J, Bako E, Verma S, Hurvitz SA; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Mar 24;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.
- 2 - Curigliano G, Mueller V, Borges V, Hamilton E, Hurvitz S, Loi S, Murthy R, Okines A, Paplomata E, Cameron D, Carey LA, Gelmon K, Hortobagyi GN, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Ramos J, Feng W, Winer E. Tucatinib versus placebo added to trastuzumab and capecitabine for patients with pretreated HER2+ metastatic breast cancer with and without brain metastases (HER2CLIMB): final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2022 Mar;33(3):321-329. doi: 10.1016/j.annonc.2021.12.005. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34954044.
- 3 - EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L user guide. 2019. Available from: <https://euroqol.org/publications/user-guides>.
- 4 - Mueller V, Wardley A, Paplomata E, Hamilton E, Zelnak A, Fehrenbacher L, Jakobsen E, Curtit E, Boyle F, Harder Brix E, Brenner A, Crouzet L, Ferrario C, Muñoz-Mateu M, Arkenau HT, Iqbal N, Aithal S, Block M, Cold S, Cancel M, Hahn O, Poosarla T, Stringer-Reasor E, Colleoni M, Cameron D, Curigliano G, Siadak M, DeBusk K, Ramos J, Feng W, Gelmon K. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). *Eur J Cancer*. 2021 Aug;153:223-233. doi: 10.1016/j.ejca.2021.05.025. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34214937.
- 5 - Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, Lin NU, Borges V, Abramson V, Anders C, Bedard PL, Oliveira M, Jakobsen E, Bachelot T, Shachar SS, Müller V, Braga S, Duhoux FP, Greil R, Cameron D, Carey LA, Curigliano G, Gelmon K, Hortobagyi G, Krop I, Loibl S, Pegram M, Slamon D, Palanca-Wessels MC, Walker L, Feng W, Winer EP. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Feb 13;382(7):597-609. doi: 10.1056/NEJMoa1914609. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2020 Feb 6;382(6):586. PMID: 31825569.
- 6 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). PASKWIL-criteria 2016: palliatieve behandeling. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- 7 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). PASKWIL-criteria 2018: adjuvante behandeling. Available from: <https://www.nvmo.org/over-de-adviezen/>
- 8 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Tucatinib, trastuzumab en capecitabine bij het gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Medische oncologie*. 2021. April, 31.
- 9 - NVMO-commissie ter Beoordeling van Oncologische Middelen (BOM). Trastuzumab-deruxtecan bij het irresectabel of gemetastaseerd HER2-positief mammacarcinoom. *Medische oncologie*. 2022. November.
- 10 - Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Dec 21;5:70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70. Erratum in: *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:4. PMID: 18154669; PMCID: PMC2248572.

Immuuntherapie gemetastaseerde setting

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van checkpointremmers bij gemetastaseerd triple-negatief mammacarcinoom in de eerste lijn?

Aanbeveling

Overweeg bij behandeling van patiënten met een gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom en een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger behandeling met pembrolizumab¹ gecombineerd met chemotherapie (nab-paclitaxel; paclitaxel of gemcitabine gecombineerd met carboplatin) in de eerste lijn, indien het tijdsinterval tussen operatie van het mammacarcinoom of beëindiging systeemtherapie en optreden van recidief > 6 maanden was.

¹ er is nog geen besluit genomen of pembrolizumab vergoed wordt vanuit het basispakket.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

In de systematische review van Villacampa (2022) worden drie gerandomiseerde studies besproken die het toevoegen van checkpointremmers aan chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd triple-negatief mammacarcinoom onderzoeken. Van sommige geïncludeerde studies zijn vervolgpublishaties beschikbaar, waaronder de landmark studie (KEYNOTE-355) van Cortes (2022).

Voor de cruciale uitkomstmaten progressievrije overleving en totale overleving werden in de gehele populatie geen klinisch relevante verschillen gevonden voor het effect van checkpointremmers in combinatie met chemotherapie in vergelijking met chemotherapie alleen. Wel werd er een klinisch relevant verschil voor toxiciteit gerapporteerd (ongewenste voorvallen grade 3 of hoger). Voor kwaliteit van leven waren de verschillen niet klinisch relevant. De bewijskracht voor alle uitkomstmaten was laag of zeer laag, met name vanwege beperkingen in studieopzet van de systematische review (beperkte search) en indirectheid (ook PD-L1 negatieve patiënten geïncludeerd).

Villacampa (2022) rapporteerde progressievrije overleving en totale overleving ook voor de PD-L1 positieve subgroep. Het verschil voor het effect van checkpointremmers in combinatie met chemotherapie op progressievrije totale overleving in vergelijking met chemotherapie alleen was klinisch relevant. Voor totale overleving was dit verschil niet klinisch relevant. Voor de andere uitkomsten was geen subgroep analyse beschikbaar.

De PD-L1 status werd met verschillende technieken vastgesteld in de geïncludeerde studies.

IMpassion131 studie laat zien dat atezolizumab toegevoegd aan paclitaxel geen verbetering geeft in progressievrije en totale overleving.

De IMpassion130 studie, waarin het effect van atezolizumab toegevoegd aan nab-paclitaxel wordt beoordeeld, voldoet niet aan de PASKWIL criteria voor een positief advies van de commissie Beoordeling Oncologische middelen.

De KEYNOTE-355-studie voldoet aan de PASKWIL criteria voor een positief advies van de commissie

Beoordeling Oncologische middelen. Bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom en een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger geeft behandeling met pembrolizumab aan behandeling met chemotherapie (nab-paclitaxel; paclitaxel of gemcitabine gecombineerd met carboplatin) in vergelijking met placebo-chemotherapie een statistisch significante verlenging van de OS (HR: 0,73 [95%-BI: 0,55-0,95]; P = 0,0093). De mediane totale overleving neemt toe van 16,1 naar 23,0 maanden. Eerdere (neo)adjuvante behandeling met chemotherapie of radiotherapie met curatieve intentie was toegestaan met een interval van minimaal 6 maanden; patiënten die een taxaan, gemcitabine of platinabevattende neoadjuvante of adjuvante behandeling hadden ondergaan, mochten hetzelfde middel krijgen indien het interval 12 maanden of langer was.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

Patiënten hechten waarden aan overleving afgezet tegen het effect van de behandeling op de kwaliteit van het leven.

Het toevoegen van pembrolizumab geeft een statisch significante verlenging van de progressie vrije overleving en de totale overleving. De immuun gemedieerde toxiciteit komt wel vaker voor bij patiënten behandeld met pembrolizumab.

De meeste immuungerelateerde bijwerkingen zijn reversibel en goed onder controle te krijgen door onderbreken van de behandeling, toediening van corticosteroïden en/of ondersteunende zorg. Aangezien pembrolizumab gerelateerde bijwerkingen ernstig en permanent kunnen zijn, is zorgvuldige screening op en behandeling van veelvoorkomende toxiciteiten vereist.

Immuungerelateerde bijwerkingen kunnen ook nog ná de behandeling met pembrolizumab ontstaan. Er werd geen relevant verschil in kwaliteit van leven gerapporteerd.

De voor- en nadelen van de verschillende behandelopties dienen met de patiënt besproken te worden via de vier stappen van samen beslissen en met behulp van een time out.

Kosten (middelenbeslag)

Het rapport van de commissie BOM berekende de kosten per cyclus op € 5.721 (3 weken voor pembrolizumab) en een totaalbedrag van € 45.768 (bij een mediane behandelduur van 8 cycli pembrolizumab).

De beroepsvereniging NVMO stelt dat bij een positief advies van de commissie BOM er een indicatie is voor het gebruik en dat de effecten de extra middelen waard zijn.

Er is echter nog geen besluit genomen over vergoeding van pembrolizumab vanuit het basispakket.

Aanvaardbaarheid, haalbaarheid en implementatie

In de KEYNOTE-355-studie werd pembrolizumab 200 mg elke drie weken gegeven. Overwogen kan worden om pembrolizumab in een schema van 400 mg elke zes weken toe te dienen, analoog aan de huidige behandeling met pembrolizumab bij onder andere melanoom en niet-kleincellig longcarcinoom (zie ook *Farmacotherapeutisch Kompas*).

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

In de KEYNOTE-355-studie bij patiënten met een lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom en een PD-L1-expressie met een CPS van 10 of hoger geeft behandeling met pembrolizumab-chemotherapie in vergelijking met placebo-chemotherapie een statistisch significante

verlenging van de OS (HR: 0,73 [95%-BI: 0,55-0,95]; $P = 0,0093$). De mediane OS nam toe van 16,1 naar 23,0 maanden. Immuungerelateerde bijwerkingen kwamen vaker voor in de pembrolizumab-groep maar waren in het algemeen hanteerbaar. De resultaten van dit eindpunt voldoen aan de PASKWIL-criteria voor een positief advies.

Onderbouwing

Achtergrond

De standaardbehandeling van patiënten met gemetastaseerd triple-negatief mammacarcinoom bestaat uit chemotherapie.

Onderstaand wordt de meerwaarde van checkpointremmers gecombineerd met chemotherapie in de eerste lijn onderzocht bij patiënten met een gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom en PD-L1-expressie met een Combined Positive Score (CPS) van 10 of hoger.

Er zijn meerdere checkpointremmers onderzocht voor de behandeling van gemetastaseerd triple negatief mammacarcinoom. IMpassion131 studie laat zien dat atezolizumab toegevoegd aan paclitaxel geen verbetering geeft in progressievrije en totale overleving (Miles, 2021).

De IMpassion130 studie (Schmid, 2018), waarin het effect van atezolizumab gecombineerd met nab-paclitaxel beoordeeld wordt, voldoet niet aan de PASKWIL criteria voor een positief advies van de commissie Beoordeling Oncologische middelen (cie-BOM).

Recent is voor pembrolizumab een positief advies afgegeven door de cie-BOM (NVMO-commissie BOM, 2022). Pembrolizumab is een monoklonaal antilichaam gericht tegen de *immune checkpoint programmed death-1* receptor (PD-1-receptor). Pembrolizumab werd gecombineerd met standaard chemotherapie in de eerste lijn bij patiënten met een gemetastaseerd triple-negatief mammacarcinoom en een CPS-score ≥ 10 (KEYNOTE-355-studie, Cortes 2022).

Conclusies

Progression-free survival

<p>Low GRADE</p>	<p>The evidence suggests that checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy results in little to no difference in progression-free survival when compared with chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer.</p> <p>For the PD-L1 positive population (CPS\geq10), the evidence suggests that checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy increases progression-free survival when compared with chemotherapy alone.</p> <p><i>Source: Cortes, 2022; Miles, 2021; Schmid, 2020</i></p>
-------------------------	---

Overall survival

Low GRADE	<p>The evidence suggests that checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy results in little to no difference in overall survival when compared with chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer.</p> <p>The same conclusion applies to the PD-L1 positive population (CPS\geq10).</p> <p><i>Source: Cortes, 2022; Miles, 2021; Schmid, 2020</i></p>
----------------------	---

Toxicity

Low GRADE	<p>The evidence suggests that checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy increases toxicity when compared with chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer.</p> <p>No conclusion could be drawn on the PD-L1 positive population (CPS\geq10).</p> <p><i>Source: Cortes, 2020; Miles, 2021; Schmid, 2018</i></p>
----------------------	--

Quality of life

Very low GRADE	<p>The evidence is very uncertain about the effect of checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy on quality of life when compared with chemotherapy alone in patients with metastatic triple-negative breast cancer.</p> <p>No conclusion could be drawn on the PD-L1 positive population (CPS\geq10).</p> <p><i>Source: Adams, 2020; Miles, 2021</i></p>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Description of studies

Villacampa (2022) conducted a systematic review and meta-analysis to compare the combination of anti-PD1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors (ICI) plus chemotherapy (CT) versus CT alone in untreated triple negative breast cancer (TNBC) patients. One database (PubMed) was searched up to July 2021. Randomized controlled trials comparing the combination of ICI plus CT to CT alone in previously untreated metastatic TNBC patients were included. Three RCTs (Cortes, 2020; Miles, 2021; Schmid, 2018) with a total of 2400 patients were included, of whom 1448 (60%) received ICI plus CT and 952 (40%) CT alone. ICI treatment consisted of atezolizumab or pembrolizumab and CT treatment consisted of nab-paclitaxel, paclitaxel or gemcitabine-carboplatin. The PD-L1 positive subset of patients ranged from 38.1% to 44.9% in the three study populations. The systematic review assessed the outcomes progression-free survival, overall survival, objective response rate and adverse events.

Results of subgroup analyses for PD-L1 expression were reported, split by age, CT regimen, ECOG performance status, previous neoadjuvant or adjuvant CT and number of metastatic sites. It should be noted that the PD-L1 assessment technique was not homogenous across the included trials and was not always characterized by the CPS.

Reporting of adverse events was heterogenous across the included trials. The systematic review only included adverse events which were reported in all the included trials.

Cortes (2022) reported the final analysis of overall survival in the KEYNOTE-355 trial (Cortes, 2020). Schmid (2020) reported the second interim analysis of overall survival in the IMpassion130 trial (Schmid, 2018). Emens (2021) reported the final analysis of overall survival in the IMpassion130 trial and reported safety outcomes. Adams (2020) reported patient-reported outcome data from the IMpassion130 trial. Physical function, role function and health-related quality of life were assessed (QLQ-C30 and QLQ-BR23). To the best of our knowledge, no follow-up results of the IMpassion131 study (Miles, 2021) were published.

Results

Progression-free survival (*crucial*)

Villacampa (2022) defined progression-free survival (PFS) as the time from the date of randomization to the date of first documentation of disease progression according to RECIST 1.1 or death due to any cause. Three studies reported PFS (figure 1). The pooled hazard ratio (HR) was 0.82 (95% CI: 0.75 to 0.90) with an I^2 of 0% in favor of ICI with CT. This was not considered clinically relevant.

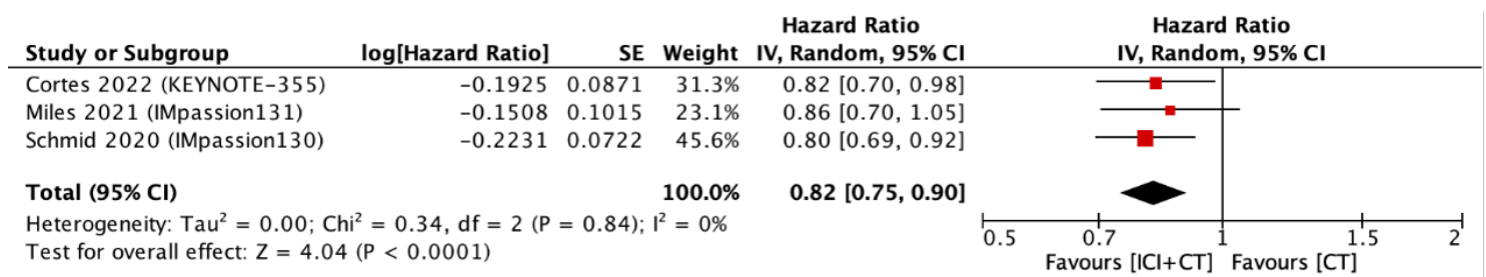


Figure 1. Outcome progression-free survival with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy versus chemotherapy alone

In the PD-L1-positive population, the pooled HR was 0.67 (95% CI: 0.58 to 0.79) with an I^2 of 4% (Villacampa, 2022). This was considered clinically relevant.

Overall survival (*crucial*)

Villacampa (2022) defined overall survival (OS) as time from randomization to death due to any cause. Three studies reported OS (figure 2). The pooled HR was 0.93 (95% CI: 0.81 to 1.07) with an I^2 of 39% in favor of ICI with CT. This was not considered clinically relevant.

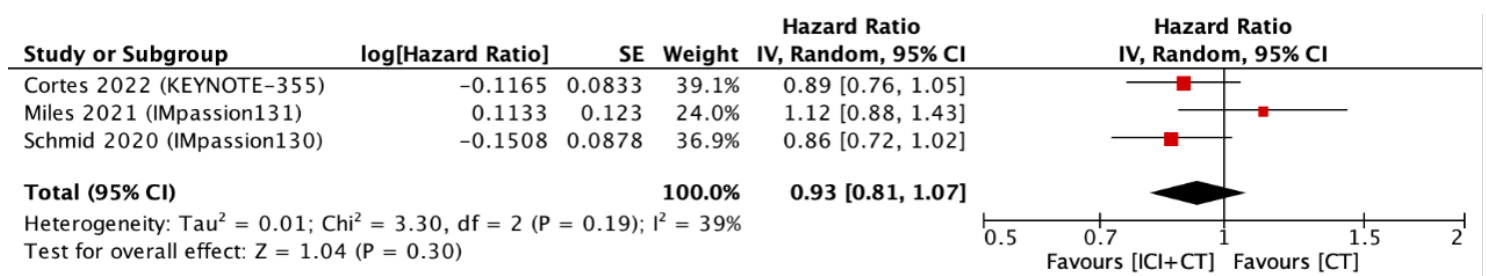


Figure 2. Outcome overall survival with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy versus chemotherapy alone

In the PD-L1-positive population, the pooled HR was 0.79 (95% CI: 0.60 to 1.03) with an I^2 of 60% (Villacampa, 2022). This was not considered clinically relevant.

Toxicity (important)

Three studies reported adverse events (AEs) of grade 3 or higher (figure 3). The pooled odds ratio (OR) was 1.33 (95% CI: 1.12 to 1.59) with an I^2 of 0% in favor of CT alone. This was considered clinically relevant. Hypothyroidism and hyperthyroidism were the most frequent immune-related AEs of any grade in the ICI with CT group. The most frequent immune-related AEs of grade 3 or higher were not specified in the systematic review.

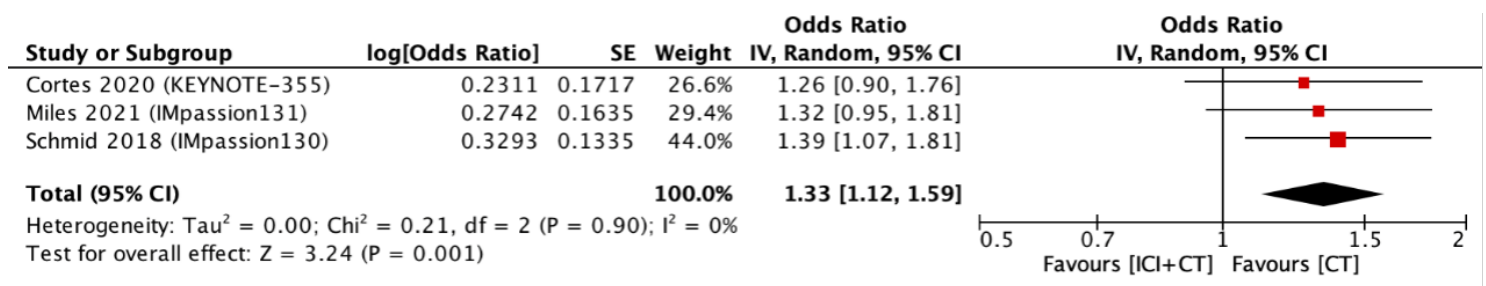


Figure 3. Outcome grade ≥ 3 adverse events with immune checkpoint inhibitors with chemotherapy versus chemotherapy alone

Cortes (2022) (KEYNOTE-355) reported adverse events of grade ≥ 3 in 77.9% of the ICI plus CT group and in 73.3% of the CT group. AEs grade ≥ 3 that were attributed to the trial regimen occurred in 68.1% and 66.9% of the patients, respectively. Immune-mediated AEs grade ≥ 3 occurred in 5.3% and 6.4% of the patients, respectively. These differences were considered not clinically relevant.

Miles (2021) (IMpassion131) reported adverse events of grade ≥ 3 in 55% of the ICI plus CT group and in 48% of the CT group. This difference was considered not clinically relevant.

Emens (2021) (IMpassion 130) reported adverse events of grade ≥ 3 in 52% of the ICI plus CT group and in 43.3% of the CT group. Treatment-related AEs grade ≥ 3 occurred in 41.9% and 30.2% of the patients, respectively. These differences were considered not clinically relevant.

Results on the PD-L1 population were not reported for this outcome.

Quality of life (important)

Two studies reported quality of life.

Miles (2021) (IMpassion131) reported global health status (GHS)/health-related quality of life (HRQoL) and physical, role, and cognitive functioning (EORTC QLQ-C30). The HR for time to deterioration (TTD) in GHS/HRQoL was 0.97 (95% CI: 0.73 to 1.30) in favor of the ICI plus CT group. The HR for TTD in physical functioning was 1.11 (95% CI: 0.84 to 1.48) in favor of the CT group. The HR for TTD in role functioning was 1.05 (95% CI: 0.80 to 1.38) in favor of the CT group. The HR for TTD in cognitive functioning was 1.04 (95% CI: 0.78 to 1.38) in favor of the CT group. These differences were considered not clinically relevant.

Adams (2020) (IMpassion130) reported GHS/HRQoL and physical, role, and cognitive functioning (EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23). The HR for time to deterioration (TTD) in GHS/HRQoL was 0.97 (95% CI: 0.80 to 1.18) in favor of the ICI plus CT group. The HR for TTD in physical functioning was 1.04 (95% CI: 0.86 to 1.26) in favor of the CT group. The HR for TTD in role functioning was 1.01 (95% CI: 0.83 to 1.22) in favor of the CT group. The HR for TTD in cognitive functioning was 0.93 (95% CI: 0.76 to 1.14) in favor of the ICI plus CT group. These differences were considered not clinically relevant.

Results on the PD-L1 population were not reported for this outcome.

The quality of life analysis of the KEYNOTE-355 study were not published yet. The results are available in an abstract (Cescon, 2022). As the results were not presented in an appropriate format, the study was not included in this literature analysis. However, the authors concluded that addition of ICI to CT did not result in a decreased HRQoL.

Level of evidence of the literature

The evidence was derived from a systematic review of RCTs. Therefore, the level of evidence starts at high GRADE.

Progression-free survival

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, mainly because of limitations in search strategy); and applicability (-1; bias due to indirectness regarding the population). Therefore, the evidence was graded as low.

Progression-free survival (PD-L1 positive subpopulation)

The level of evidence regarding the outcome measure **progression-free survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, mainly because of limitations in search strategy); and number of included patients (-1; imprecision because the confidence interval includes the possibility of no effect or a favourable effect). Therefore, the evidence was graded as low.

Overall survival

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, mainly because of limitations in search strategy); and applicability (-1; bias due to indirectness regarding the population). Therefore, the evidence was graded as low.

Overall survival (PD-L1 positive subpopulation)

The level of evidence regarding the outcome measure **overall survival** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, mainly because of limitations in search strategy); and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore, the evidence was graded as low.

Toxicity

The level of evidence regarding the outcome measure **toxicity** was downgraded by two levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, mainly because of limitations in search strategy); and applicability (-1; bias due to indirectness regarding the population). Therefore, the evidence was graded as low.

Quality of life

The level of evidence regarding the outcome measure **quality of life** was downgraded by four levels because of study limitations (-1; risk of bias systematic review, mainly because of limitations in search strategy); conflicting results (-1; inconsistency); applicability (-1; bias due to indirectness regarding the population) and number of included patients (-1; imprecision because of small number of events). Therefore, the evidence was graded as very low.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy when compared with chemotherapy alone on progression-free survival, overall survival, toxicity, and quality of life in patients with metastatic triple-negative breast cancer with a PD-L1 combined positive score (CPS) of 10 or higher?

P: Patients with metastatic triple-negative breast cancer with a PD-L1 combined positive score (CPS) of 10 or higher

I: Checkpoint inhibitor therapy in combination with chemotherapy

C: Chemotherapy alone

O: Progression-free survival, overall survival, toxicity, quality of life

Relevant outcome measures

The guideline development group considered progression-free survival and overall survival as critical outcome measures for decision making; and toxicity and quality of life as important outcome measures for decision making.

A priori, the working group did not define the outcome measures listed above but used the definitions used in the studies.

The guideline development group defined the following differences as a minimal clinically (patient) important difference:

- Progression-free survival: >12 weeks or Hazard Ratio (HR)<0.7
- Overall survival: >12 weeks or HR<0.7
- Toxicity: lethal complications ³5% or serious complications ³25%
- Quality of life: ³10 points on the EORTC QLQ-C30 or a difference of a similar magnitude on other validated quality of life instruments or HR<0.7

Search and select (Methods)

The search was developed for both the metastasized setting (this module) and the module immunotherapy in the neoadjuvant setting. The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms from 2010 until 03-08-2022. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 1079 hits. Studies were selected based on the following criteria:

- Systematic reviews or randomized controlled trials;
- full-text English language publication;
- complying with the PICO criteria.

The guideline development group screened the 322 systematic reviews. Twenty-three studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full text, twenty-two studies were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods), and one study was included. Additionally, results of follow-up studies of primary RCTs included in the systematic review were analyzed.

Results

One systematic review (Villacampa, 2022) was included in the analysis of the literature. This systematic review included three RCTs. Data from four follow-up studies or analyses of the primary RCTs included in the systematic review were added, among which the landmark paper of Cortes (2022). Important study characteristics and results are summarized in the evidence table. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

1 - Adams S, Diéras V, Barrios CH, Winer EP, Schneeweiss A, Iwata H, Loi S, Patel S, Henschel V, Chui SY, Rugo HS, Emens LA, Schmid P. Patient-reported outcomes from the phase III IMpassion130 trial of atezolizumab plus nab-paclitaxel in metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2020 May;31(5):582-589. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.003. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32178964.

2 - Cescon, D. W., Schmid, P., Rugo, H. S., Im, S. A., Yusof, M. M., Gallardo, C. E., ... & Cortés, J. (2022). 164O Health-related quality of life (HRQoL) with pembrolizumab (pembro)+ chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo)+ chemo as 1L treatment for advanced triple-negative breast cancer (TNBC): Results from KEYNOTE-355. *Annals of Oncology*, 33, S197-S198.

3 - Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Holgado E, Iwata H, Masuda N, Otero MT, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhao J, Aktan G, Karantz V, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet*. 2020 Dec 5;396(10265):1817-1828. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9. PMID: 33278935.

4 - Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, Lipatov O, Barrios CH, Perez-Garcia J, Iwata H, Masuda N, Torregroza Otero M, Gokmen E, Loi S, Guo Z, Zhou X, Karantz V, Pan W, Schmid P; KEYNOTE-355 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):217-226.

doi: 10.1056/NEJMoa2202809. PMID: 35857659.

5 - Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Winer EP, Patel S, Henschel V, Swat A, Kaul M, Molinero L, Patel S, Chui SY, Schmid P. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):983-993. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.355. Epub 2021 Jul 1. Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Aug 2; Erratum in: *Ann Oncol.* 2021 Dec;32(12):1650. PMID: 34272041.

6 - Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, Xu B, Wardley A, Kaen D, Andrade L, Semiglazov V, Reinisch M, Patel S, Patre M, Morales L, Patel SL, Kaul M, Barata T, O'Shaughnessy J; IMpassion131 investigators. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Aug;32(8):994-1004. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.801. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34219000.

7 - NVMO-commissie BOM. Pembrolizumab en chemotherapie als eerstelijnsbehandeling bij het lokaal irresectabel gerecidiveerd of gemetastaseerd tripelnegatief mammacarcinoom. *Med Oncol* 2022; Epub 2022 Aug 26.

8 - Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Hegg R, Im SA, Shaw Wright G, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Funke R, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Trial Investigators. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 29;379(22):2108-2121. doi: 10.1056/NEJMoa1809615. Epub 2018 Oct 20. PMID: 30345906.

9 - Schmid P, Rugo HS, Adams S, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, Diéras V, Henschel V, Molinero L, Chui SY, Maiya V, Husain A, Winer EP, Loi S, Emens LA; IMpassion130 Investigators. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jan;21(1):44-59. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8. Epub 2019 Nov 27. PMID: 31786121.

10 - Villacampa G, Tolosa P, Salvador F, Sánchez-Bayona R, Villanueva L, Dienstmann R, Ciruelos E, Pascual T. Addition of immune checkpoint inhibitors to chemotherapy versus chemotherapy alone in first-line metastatic triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2022 Mar;104:102352. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102352. Epub 2022 Feb 2. PMID: 35144055.

Borstkanker - Bisfosfonaten

Aanbeveling

Bij botmetastasering wordt behandeling met bisfosfonaten geadviseerd, zowel in combinatie met endocriene- als met chemotherapie.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Bisfosfonaten verminderen de progressie en morbiditeit van botmetastasen.</p> <p>A1 Hillner 2003, Pavlakis 2005</p> <p>A2 Theriault 1999, Kohno 2005, Body 2004</p>
-----------------	--

Samenvatting literatuur

Skeletmetastasen van borstkanker kunnen leiden tot pijn, hypercalciëmie, pathologische fracturen en wervelfracturen met myelumcompressie. Door behandeling met intraveneuze bisfosfonaten wordt het optreden van deze complicaties met ongeveer een derde verminderd. Tevens wordt het interval tot de volgende complicatie met een aantal maanden verlengd [Hillner 2003, Theriault 1999, Kohno 2005, Rosen 2003, Pavlakis 2005]. In meerdere studies is aangetoond dat bisfosfonaten de kwaliteit van leven kunnen verbeteren en de progressievrije periode van borstkanker verlengen [Hillner 2003]. Studies die de effectiviteit van orale met intraveneuze bisfosfonaten hebben vergeleken, ontbreken helaas nog [Theriault 1999, Kohno 2005].

De bijwerkingen zijn in de regel mild. Ongeveer een derde van de patiënten ervaart een acute reactie binnen 2 dagen na toediening van intraveneuze bisfosfonaten, die na 24 tot 48 uur verdwenen is, bestaande uit koorts, griepachtige verschijnselen en botpijn.

Bisfosfonaten mogen niet te snel intraveneus toegediend worden en de nierfunctie dient regelmatig gecontroleerd te worden wegens de kans op tubulusschade en nierinsufficiëntie (0,1-1,0%) [Hillner 2003]. Een andere mogelijke bijwerking van langdurig intraveneus toegediende bisfosfonaten, met name van zoledronaat en pamidronaat, is osteonecrose van de kaak na tandheelkundige ingrepen. Indien mogelijk dient een carieus gebit voor het begin van behandeling of liefst binnen 1 à 2 maanden gesaneerd te worden [Woo 2006]. Orale bisfosfonaten kunnen met name gastrointestinale klachten geven, mede doordat inname voor de maaltijd met water moet geschieden zonder andere medicatie (die vaak calciumlactaat als vulmiddel bevat). Goede instructie voor inname is daarom van belang.

Onduidelijk is nog op welk moment men het beste met de behandeling kan starten. Daarnaast is onbekend wat de optimale dosis, het optimale dosisinterval en de optimale duur van de behandeling met bisfosfonaten is. Voornamelijk wordt aanbevolen te starten zodra botdestructie is aangetoond en met de behandeling door te gaan tot de conditie van de patiënte 'substantieel' achteruit gaat [Pavlakis 2005, Body 2004].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Hereditaire borstkanker

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]. Vooralsnog zijn dezelfde palliatieve behandelingschema's op deze groep van toepassing.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Evaluatie therapierespons

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat evaluatie van therapierespons op de volgende manieren gedaan kan worden:

- Skeletmetastasen: PET/lid-CT of MRI
- Hersenmetastasen: CT of MRI
- Wekedelen metastasen: PET/lid-CT of CT
- Metastasen in meerdere orgaansystemen: PET/lid-CT

Tumormarkerbepalingen van CA15.3 of CEA worden bij het ontbreken van meetbare/evalueerbare gemetastaseerde ziekte geadviseerd om het effect van de behandeling te evalueren.

Overwegingen

Een 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 voor gemetastaseerde borstkanker lijkt een prognostische factor en kan mogelijk gebruikt worden als parameter voor therapierespons bij moeilijk te evalueren ziekte mits gebruik wordt gemaakt van een daarvoor gevalideerde test [Liu 2009, Miller 2010, Nakamura 2010, Nole 2008, Pierga 2011].

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij botmetastasen heeft MRI of PET/lidCT de voorkeur om de respons te monitoren.</p> <p>B Tateishi 2008, C Lecouvet 2014, Lecouvet 2013, Humbert 2015</p>
Niveau 3	<p>Indien metastasen alleen voorkomen in de wekedelen kan zowel PET/lid-CT als diagnostische CT als respons monitor worden ingezet.</p> <p>B Riedl 2017 C Humbert 2015, Hyun O 2016</p>
Niveau 3	<p>Indien metastasen aanwezig zijn in meerdere orgaansystemen heeft PET/lid-CT de voorkeur als respons monitor.</p> <p>B Riedl 2017 C Humbert 2015</p>

Niveau 3	<p>Bij het ontbreken van andere parameters kan met tumormarkers (CA 15.3 of CEA) het effect van systeemtherapie geëvalueerd worden.</p> <p>C ASCO guidelines 2007</p>
-----------------	---

Samenvatting literatuur

Om de respons op therapie te kunnen bepalen is een uitgangsscan noodzakelijk. De keus van de diagnostische modaliteit om therapierespons te evalueren is afhankelijk van de lokalisatie en uitgebreidheid van de metastasen.

Indien metastasen zich alleen in het skelet bevinden dient de evaluatie plaats te vinden middels PET/lid-CT of MRI. Skeletscintigrafie en CT (als single modaliteit) zijn hiervoor minder geschikt aangezien morfologische veranderingen met name de secundaire effecten op het bot reflecteren en beide modaliteiten last hebben van de zogenaamde 'flare' reactie, corresponderend met botgenezing [Tateishi 2008, Lecouvet 2014, Humbert 2015]. Voor zowel T1 gewogen MRI onderzoek als PET/CT zijn responscriteria voor evaluatie van botmetastasen vastgesteld. Voor PET zijn dit de PERCIST criteria die ook bruikbaar zijn voor metastasen in andere organen [Lecouvet 2014, Lecouvet 2013, Hyun O 2016]. Geïntegreerde PET/CT systemen hebben het voordeel dat informatie m.b.t. morfologische veranderingen in bot kan worden gecombineerd met metabole informatie: Tateishi vond dat simultane toename van CT attenuatie en afname van FDG opname in skeletmetastasen goed correleert met de responsduur [Tateishi 2008].

Indien hersenmetastasen op de voorgrond staan dient MRI of CT gebruikt te worden voor responsmonitoring.

Bij metastasen in overige wekedelen kan gebruik worden gemaakt van PET/lid-CT of CT. PET/lid-CT heeft een sterke prognostische waarde t.a.v. responsmeting. In een de studie van Riedl (2017) werden bij 65 patiënten met gemetastaseerde borstkanker de RECIST CT criteria (response evaluation criteria in solid tumors) en PERCIST PET criteria (PET response criteria in solid tumors) met elkaar vergeleken. Alle responders met RECIST waren ook responders met PERCIST, echter 40% (17/43) van de nonresponders met RECIST waren responders met PERCIST. PET/CT bleek een significant betere voorspeller te zijn voor progressie vrije overleving en ziekte specifieke overleving dan CT. Een kanttekening is dat er nog geen consensus bestaat over de optimale timing en metabole criteria voor de responseevaluatie en dat de metabole respons wisselt per immunohistologisch subtype en het soort therapie.

Voor anatomische afbeeldingstechnieken zoals CT en echografie zijn de responscriteria wel gestandaardiseerd (RECIST-criteria). Een nadeel t.o.v. PET/lid-CT is echter dat meerdere behandelcycli nodig zijn voordat een afname in tumorgrootte kan worden vastgesteld. Tevens zijn criteria op basis van tumorgrootte van beperkte waarde bij gebruik van cytostatische therapie in tegenstelling tot cytotoxische therapie. PET/lid-CT heeft meerwaarde boven CT bij therapieën waarbij met name metabole veranderingen in metastasen worden verwacht [Humbert 2015]. Voorts dient PET/lid-CT als monitoringstechniek gebruikt te worden indien bij voorbaat al duidelijk is dat er geen geschikte laesies zijn voor evaluatie middels RECIST (zoals pleuritis carcinomatosa en lymfangitis).

Indien metastasen aanwezig zijn in meerdere orgaansystemen waaronder ook het skelet heeft PET/lid-CT een meerwaarde boven CT omdat hierbij ook een mixed respons in verschillende orgaansystemen kan worden

afgebeeld. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor het therapiebeleid [Avril 2009, Dose 2005, Humbert 2015, Lecouvet 2014].

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 CA15.3 of CEA kunnen gebruikt worden als parameter van ziekteactiviteit wanneer er geen goede meetbare parameters zijn (zoals bij sclerotische skeletmetastasen) [ASCO 2007, Cardoso 2017]. 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Chirurgie en radiotherapie

Aanbeveling

Bij pijn op basis van metastasering dient palliatieve radiotherapie overwogen te worden.

Radiotherapie kan herhaald worden bij terugkeer van klachten.

Ter bestrijding van pijn veroorzaakt door skeletmetastasen bij patiënten met multipale metastasen heeft het geven van 1x8 Gy de voorkeur. Er zijn aanwijzingen dat bij oligometastasen (3 of minder metastasen) hooggedoseerde, stereotactische radiotherapie of een gefractioneerd schema een langduriger respons geeft.

Bij botmetastasen met uitgebreide osteolyse of dreigende fracturering heeft een gefractioneerd schema tot 20-30 Gy de voorkeur. Bij lange pijpbeenderen of instabiliteit van de wervelkolom door wervelmetastasen dient stabiliserende chirurgie overwogen te worden, gevolgd door consolidatie-radiotherapie.

Dexamethason kan de incidentie van tijdelijke radiotherapie-geïnduceerde pijntoename (painflare) in geringe mate verminderen. Indien deze pijntoename na radiotherapie eerder opgetreden is, kan bij een volgende bestraling het gebruik van dexamethason overwogen worden.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	Radiotherapie is effectief ter palliatie van pijn veroorzaakt door skeletmetastasen. A2 Chow 2007, van der Linden 2006, van der Linden 2004, Sze 2004
Niveau 1	Een dosis van 1x8 Gy of 6x4 Gy resulteert bij het merendeel van de patiënten in eenzelfde en aanzienlijke afname van de pijn. Eenmalige bestraling kan resulteren in een hoger aantal herbestralingen. A2 van der Linden 2006, Sze 2004, Chow 2007
Niveau 3	Bij patiënten met oligometastasen van borstkanker zijn er aanwijzingen dat hooggedoseerde, stereotactische radiotherapie kan resulteren in langere duur van symptoomvermindering. Indien stereotactische radiotherapie niet mogelijk is, kan een langer schema worden overwogen met conventioneel gedoseerde radiotherapie (bijvoorbeeld 13x3 Gy). C Bhattacharya 2015, Milano 2011, Tree 2013, Lutz 2011

Niveau 1	Herbestraling resulteert in een afname van pijn bij een groot deel van de patiënten die geen of onvoldoende respons of opnieuw toename van pijn hebben na eerdere pijnvermindering door radiotherapie. A2 Chow 2014, Huisman 2014
Niveau 3	Herbestraling van botmetastasen met 1x8 Gy is non-inferieur aan 5x4 Gy en geeft minder toxiciteit dan 5x4 Gy. A2 Chow 2014
Niveau 3	Dexamethason vermindert de incidentie van radiotherapie-geïnduceerde, tijdelijke pijntoename (painflare) na bestraling van botmetastasen in beperkte mate. A2 Chow 2015

Samenvatting literatuur

Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van klachten veroorzaakt door metastasen van borstkanker [Lutz 2011 ASTRO guidelines].

Oligometastasen

Bij oligometastasen (maximaal 3 metastasen in bot, viscera en/of lymfklieren) zijn er aanwijzingen dat (minimaal invasieve) chirurgie en/of stereotactische radiotherapie met hoge dosis per fractie van nut kan zijn [Hellman 1995, Niibe 2010, Milano 2012, Tree 2013].

Door verbeterde beeldvorming en verbeterde systemische therapie worden oligometastasen frequenter gediagnosticeerd. Dit kan voor patiënten met borstkanker resulteren in een betere overleving [Witham 2006]. Stereotactische radiotherapie met een hoge dosis per fractie kan resulteren in langere duur van symptoomvermindering bij patiënten met borstkanker met relatief weinig toxiciteit [Bhattacharya 2015, Milano 2011, Tree 2013, Tree 2015]. Indien stereotactische radiotherapie niet mogelijk is, kan een langer schema met conventionele radiotherapie (bijvoorbeeld 13x3 Gy) worden overwogen. Er zijn aanwijzingen dat dit bij botmetastasen kan leiden tot inductie van remineralisatie ter versteviging van het bot en tevens langere duur van symptoomvermindering [Koswig 1999, Rades 2010].

In hoeverre stereotactische radiotherapie van oligometastasen de overleving verbetert, is nog onbekend. Gerandomiseerde studies waarbij stereotactische radiotherapie ten opzichte van andere behandelmodaliteiten wordt onderzocht zijn nog open voor inclusie.

Meerdere pijnlijke botmetastasen:

De belangrijkste indicaties voor palliatieve radiotherapie en/of chirurgie zijn:

(Pijnlijke) skeletmetastasen, (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 multipale metastasen en een niet korte levensverwachting [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 en bij uitgebreide wervelmetastasen met destructie en/of wekedelen uitbreiding wordt over het algemeen gekozen voor een hogere bestralingsdosis in een gefractioneerd schema [van der Linden 2003]. Hierbij is het doel van de behandeling behalve pijnreductie ook inductie van remineralisatie [Koswig, 1999] en, indien van toepassing, vermindering of voorkoming van neurologische klachten. Bij dreigende pathologische fracturen in lange pijpbeenderen – beoordeeld door de traumatoloog – dient overigens, gezien de morbiditeit van het optreden van een spontane fractuur eerst profylactisch een chirurgisch stabiliserende ingreep overwogen te worden. Indien er al een fractuur is opgetreden, volgt eerst chirurgische stabilisatie, gevolgd door radiotherapie ter voorkoming van luxatie van het osteosynthese materiaal door lokale tumorprogressie [Townsend, 1995].

Bij instabiliteit van de wervelkolom, bijvoorbeeld door osteolytische metastasen, dient de wervelkolomchirurg (orthopeed of neurochirurg) te beoordelen of stabilisatie met chirurgie (eventueel met decompressie) nodig is [Mendel 2009, Lutz 2011]. Het is lastig om spinale instabiliteit tijdig te diagnosticeren. Zie hiervoor de richtlijn wervelmetastasen 'Bepalen stabiliteit wervelkolom'.

Bij progressieve hersenzenuwuitval veroorzaakt door ossale schedelbasismetastasen dient radiotherapie zo spoedig mogelijk te starten met als doel verdere en zo mogelijk irreversibele neurologische uitval te voorkomen.

Herbestraling van pijnlijke botmetastasen:

Uit een systematische review en meta-analyse van 10 artikelen met in totaal 2.694 patiënten die eerder werden behandeld voor pijnlijke botmetastasen bleek dat 20% van de patiënten herbestraald werd [Huisman 2012]. In de geselecteerde studies hadden patiënten ofwel geen pijnvermindering na eerdere radiotherapie of na aanvankelijke pijnvermindering, weer toename van pijnklachten. Van 4 studies is de primaire tumor (33% borstkanker) bekend, evenals welke plaats van botmetastasering (36% wervelkolom, 38% bekken, 12% proximale lange pijpbeenderen, 14% elders) is herbestraald. Herbestraling leidde tot vermindering van pijn bij 58% van de patiënten (gebaseerd op evaluable-patients-only analyse). Tijd tot respons varieerde van 3 tot 5 weken. Duur van remissie van pijn na herbestraling varieerde tussen 15 en 22 weken.

In een multicenter, niet-geblindeerde studie naar herbestraling werd gerandomiseerd tussen 5x4 Gy en 1x8 Gy bij patiënten die geen of onvoldoende pijnvermindering hadden na eerdere palliatieve radiotherapie of patiënten die na aanvankelijke pijnvermindering weer toename van pijn kregen [Chow 2014]. Van de totale

patiëntenpopulatie had 25% in de 1x8 Gy-arm en 28% in de 5x4Gy-arm borstkanker. Primair eindpunt was de respons van pijn 2 maanden na palliatieve radiotherapie. In de totale studiepopulatie bemerkte 48% vermindering van pijn of had minder opioïden nodig.

In de Intention-to-treatanalyse (n=425 in elke arm) was 1x8 Gy non-inferieur aan 5x4 Gy. Deze bevinding werd niet bevestigd in de per-protocol analyse waarin 1x8 inferieur was. Er was significant minder acute toxiciteit (radiatiedermatitis) in de 1x8 Gy arm.

In bovenstaande patiëntenpopulatie werd bij 528 patiënten (waarvan 30% met borstkanker) de kwaliteit van leven en het functioneren na herbestraling gemeten. Beide verbeterden significant bij de patiënten met pijnvermindering na herbestraling [Chow 2014].

Dexamethason bij painflare (tijdelijke pijntoename) na palliatieve radiotherapie voor pijnlijke botmetastasen:

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde multicenter studie werden patiënten met pijnlijke (zonder myelum- of caudacompressie of (pathologische) fractuur) botmetastasen gerandomiseerd tussen dexamethason (n=148) en placebo (n=150) [Chow 2015]. 22% van de patiënten had pijnlijke botmetastasen van borstkanker. Primair eindpunt was incidentie van painflare. Dit is een tijdelijke verergering van pijn in het bestraalde gebied door radiatie-oedeem en komt bij 30-40% van de patiënten voor, vanaf de dag van palliatieve radiotherapie tot 10 dagen na radiotherapie. In de dexamethason-arm werd tweemaal daags 4 mg gegeven, ten minste 1 uur voorafgaande aan de palliatieve radiotherapie (1x8 Gy) en dit werd gedurende 4 dagen gecontinueerd. Dexamethason resulteerde in afname van de incidentie van painflare (35% versus 26%), minder last van misselijkheid, betere eetlust en minder invloed op het dagelijks functioneren.

Epidurale myelum- of caudacompressie bij wervelmetastasen

Aanbevelingen betreffende epidurale myelum- of caudacompressie bij wervelmetastasen zijn beschreven in de landelijke richtlijn *Wervelmetastasen* op <http://oncoline.nl/wervelmetastasen>.

Hersenmetastasen

Aanbevelingen betreffende hersenmetastasen zijn beschreven in de landelijke richtlijn *Hersenmetastasen* op <http://www.oncoline.nl/hersenmetastasen>.

Meningitis carcinomatosa

Aanbevelingen betreffende meningitis carcinomatosa zijn beschreven in de landelijke richtlijn *Leptomeningeale metastasen* op <http://www.oncoline.nl/leptomeningeale-metastasen>.

Progressieve, ulcererende en/of bloedende borstkanker of lymfkliermetastasen

Radiotherapie kan een palliatief effect hebben op lokaal progressieve, ulcererende en/of bloedende primaire tumoren of metastasen in huid, subcutis en lymfklieren. Afhankelijk van de conditie van de patiënt en uitgebreidheid van de metastasen, kan gekozen worden voor een hoger gedoseerd gefractioneerd bestralingsschema, eventueel in combinatie met chirurgie en systemische therapie. Indien de patiënt in een matige of slechte conditie (WHO 2 of hoger) verkeert, kan een korter schema (1x8 of 5x4 Gy) voor de beperkt resterende tijd van leven nog tot een pijnstillend en/of hemostatisch resultaat leiden.

Tumورinfiltratie van de plexus brachialis

Tumorinfiltratie van de plexus brachialis is meestal het gevolg van periclavculaire lymfkliermetastasering. Vroegtijdige diagnostiek is van belang om ernstige, chronische pijn en neurologische uitval met verlies van arm/schouderfunctie te voorkomen. Hooggedoseerde radiotherapie biedt een deel van de patiënten goede palliatie van de pijn en heeft als doel het voorkomen van (verdere) neurologische uitval.

Orbita- en intraoculaire metastasen

Zowel metastasen in de orbita als in de choroïdea 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Palliatieve zorg

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat op het moment dat patiënt van de curatieve fase naar de palliatieve fase gaat er een slechtnieuwsgesprek moet plaats vinden (zie handreiking slechtnieuwsgesprek).

De werkgroep is van mening dat er op tijd met patiënt gesproken moet worden over het levenseinde (zie handreiking: tijdig spreken over het levenseinde) en dat de principes van advance care planning in acht genomen moeten worden.

De werkgroep is van mening dat alle dimensies van de zorg - lichamelijk, psychisch, sociaal en spiritueel - aandacht gegeven dient te worden

Zorg en begeleiding dienen afgestemd te zijn op de veerkracht en de wijze waarop de patiënt met zijn of haar ziekte en situatie omgaat.

De werkgroep is van mening dat er een individueel zorg- en behandelplan dient te zijn, gebaseerd op de individuele doelen, behoeften, grenzen en wensen van de patiënt.

Betrek de huisarts actief bij de zorg en doe dit zo vroeg mogelijk in het behandeltraject. Zorg dat het de patiënt op ieder moment duidelijk is wie de hoofdbehandelaar en wie de regievoerder is.

Vraag bij refractaire symptomen en/of complexe problemen ondersteuning van deskundigen, bijvoorbeeld van een palliatief consultatieteam, en/of verwijs naar gespecialiseerde hulpverleners.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	<p>Lichamelijke, psychische, sociale en spirituele factoren zijn van invloed op de klachten en de kwaliteit van leven van patiënten met kanker in de palliatieve fase.</p> <p>C Spreeuwenberg 2013</p>
Niveau 3	<p>Een individueel zorg- en behandelplan, waarin de individuele doelen, behoeften, wensen en grenzen van de patiënt worden weergegeven, draagt bij om te komen tot passende zorg.</p> <p>B Nederlands Huisartsen Genootschap 2014 C Spreeuwenberg 2013</p>

Niveau 3	Onderlinge afstemming en een goede overdracht tussen alle betrokkenen zorgverleners is een absolute vereiste zijn voor goede palliatieve zorg. De huisarts speelt hierbij een belangrijke rol. C Eizenga 2006, Spreeuwenberg 2013
Niveau 3	Tijdige consultatie en/of verwijzing naar gespecialiseerde hulpverleners bij complexe problematiek draagt bij aan de kwaliteit van de zorg. C Spreeuwenberg 2013

Samenvatting literatuur

In de definitie van de WHO (2002) wordt palliatieve zorg omschreven als een benadering die de kwaliteit van leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een levensbedreigende aandoening, door het voorkomen en verlichten van lijden door middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van pijn en andere problemen van lichamelijke, psychosociale en spirituele aard. Gerandomiseerd onderzoek suggereert dat vroegtijdig inzetten van palliatieve zorg niet alleen bijdraagt aan de kwaliteit van leven maar ook de overleving kan verbeteren [Temel 2010, Markus 2017, Basch 2017, O’Conner 2015]. Deze module is gebaseerd op het ‘Kwaliteitskader Palliatieve Zorg (2017)’ en de richtlijn Algemene principes van palliatieve zorg. Beide documenten bieden zorgprofessionals handvatten voor verbetering van de palliatieve zorgverlening aan patiënt en naaste, zowel inhoudelijk als organisatorisch.

De palliatieve fase breekt aan als er voor de patiënt geen curatie meer mogelijk is en er alleen nog ziektegerichte of symptoomgerichte palliatie gegeven kan worden. Over het algemeen is dit op het moment dat er sprake is van gemetastaseerde borstkanker.

Uitgangspunten

Palliatieve zorg is multidimensionele zorg waarbij kwaliteit van leven centraal staat. Er wordt aandacht besteed aan de lichamelijke, psychische, sociale en spirituele dimensies [Spreeuwenberg 2013, Algemene principes van palliatieve zorg]. Deze zorg wordt vaak multidisciplinair aangeboden. Daarbij gaat de aandacht niet alleen uit naar degene die ziek is en gaat sterven maar ook naar diens naasten, tijdens de ziekte en nadat de betrokkene is overleden.

Palliatieve zorg wordt geleverd door formele zorgverleners, samen met informele zorgverleners als mantelzorgers en vrijwilligers. In de palliatieve zorg wordt ernaar gestreefd de patiënt te ondersteunen bij het vinden en handhaven van de balans tussen draaglast en draagkracht. De hulpvraag van de patiënt staat centraal. Daarbij komen niet alleen lichamelijke aspecten aan de orde, maar is er juist ook aandacht voor de psyche, sociale context en spirituele behoeften en wensen van de patiënt. Iedere patiënt gaat anders met de situatie om. (H)erkenning van de coping-stijl en veerkracht van de individuele patiënt en continue afstemming daarop van de zorg en begeleiding zijn noodzakelijk om tot het einde toe goede zorg te kunnen leveren. Zo nodig wordt gespecialiseerde psychosociale hulpverlening (maatschappelijk werker, psycholoog) en/of een geestelijk verzorger ingezet [Spreeuwenberg 2013].

In een open dialoog wordt informatie gegeven en getracht tot een gezamenlijk gedragen plan voor behandeling en zorg te komen op basis van enerzijds de kennis en de ervaring van de zorgverlener en anderzijds de ervaring, waarden en voorkeuren van de patiënt. In het behandel- en zorgplan worden de individuele doelen, behoeften, grenzen en wensen van de patiënt weergegeven [Nederlands Huisartsen Genootschap 2014].

In de loop van het ziekteverloop wordt regelmatig nagegaan of er verandering is opgetreden van de behoeften en wensen van de patiënt. Onderlinge afstemming en een goede overdracht tussen alle betrokkenen is essentieel voor goede palliatieve zorg. De huisarts speelt hierbij een centrale rol [Eizenga 2006]. In het proces moet het voor de patiënt op ieder moment duidelijk zijn wie de hoofdbehandelaar is en wie de regie voert.

Palliatieve zorg vergt expertise. In alle regio's van Nederland zijn palliatieve consultatieteams (intra-, trans- of extramuraal) beschikbaar voor advies bij refractaire symptomen en/of complexe problemen [Spreeuwenberg 2013].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Palliatie

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat met patiënt (indien mogelijk), de naasten en de betrokken zorgverleners, inclusief vrijwilligers, besproken moet worden dat de stervensfase is aangebroken.

Start het Zorgpad Stervensfase zoals dat gebruikelijk is op de plaats waar de patiënt overlijdt.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

Ziektegerichte palliatie

Door de sterk verbeterde behandeling van (metastasen van) borstkanker is de levensverwachting van patiënten met borstkanker toegenomen. Ziektegerichte palliatie beoogt de kwaliteit van leven te handhaven of te verbeteren door de onderliggende ziekte te behandelen.

De zorgverleners die verantwoordelijk zijn voor de zorg voor patiënten in de palliatieve fase moeten zich realiseren wanneer de ziekte-gerichte behandeling haar grenzen bereikt heeft en het beter is om zich te beperken tot uitsluitend symptoomgerichte palliatie.

Symptoomgerichte palliatie

Symptoomgerichte palliatie is uitsluitend gericht op het handhaven of verbeteren van de kwaliteit van leven en richt zich primair op de symptomen van de patiënt, al dan niet in combinatie met ziektegerichte palliatie. De prioriteiten van de patiënt zijn leidend bij de keuze van de behandeling.

Een **symptoom** is te definiëren als 'een door de patiënt aangegeven klacht op lichamelijk, psychosociaal of existentieel gebied als uiting of gevolg van een onderliggende ziekte' [Vissers 2010]. In deze definitie ligt het subjectieve karakter van een symptoom besloten: de patiënt bepaalt waar hij last van heeft en hoe erg dat is. Er wordt onderscheid gemaakt tussen de klachten van de patiënt (symptomen) en de objectief waarneembare tekenen of uitingen van een symptoom. Via www.pallialine.nl - de database met richtlijnen voor de palliatieve zorg van IKNL - is een uitgebreide set van landelijk opgestelde multidisciplinaire richtlijnen en handreikingen over specifieke symptomen te vinden.

Goede diagnostiek en behandeling van symptomen vergen een gestructureerde en multidimensionele benadering; dat wil zeggen een benadering waarbij alle dimensies aandacht krijgen. **Symptoommanagement** heeft betrekking op het proces van analyse en behandeling van symptomen, op de evaluatie van het effect en op het zo nodig bijstellen van het beleid [De Graeff 2010]. Om beslissingen in de palliatieve fase verantwoord te nemen, worden ze bij voorkeur in teamverband genomen. In de praktijk betekent dit dat de beslissingen in overleg met het hele team, de patiënt en diens naasten genomen worden en dat daarover consensus bestaat.

Palliatie in de stervensfase

In de stervensfase verschuift de focus van de symptoomgerichte palliatie van het streven naar handhaven van de kwaliteit van leven naar het streven naar een zo goed mogelijke kwaliteit van sterven. Er zijn geen scherpe criteria voor het markeren van de start van de stervensfase. In de praktijk betreft het de laatste dagen (of

hooguit de laatste 1-2 weken) voor het overlijden, waarin duidelijk is dat het overlijden onafwendbaar dichtbij is (zie richtlijn Zorg in de stervensfase). In de stervensfase wordt getracht de symptomen te controleren, waarbij het behoud van cognitieve functies soms niet meer haalbaar of niet wenselijk is. In deze fase kunnen de behandelmethodes ingrijpend zijn, bijv. palliatieve sedatie. Aanleiding hiervoor zijn ernstige klachten die niet op een andere manier te behandelen zijn en refractair genoemd worden. De intentie van deze behandelingen is de last te verminderen en niet om levensverkorting te bewerkstelligen. Het begeleiden van de naasten tijdens en na het sterven en het bieden van ondersteuning bij hun rouwproces is een belangrijk aspect van de zorg.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 01-07-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Zwangerschap en fertiliteit

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Diagnostiek

Aanbeveling

De diagnostiek van het bij zwangerschap geassocieerd borstkanker is bij uitstek multidisciplinair, waarbij naast het mammateam ook een gynaecoloog, perinatoloog en neonatoloog betrokken moeten zijn.

Radiologische en nucleair geneeskundige diagnostiek is mogelijk met inachtneming van het ALARA (as low as reasonably achievable) principe.

- Mammografie en echografie voor locoregionale diagnostiek.
- Conventioneel stadiëringsonderzoek en PET-low dose CT alleen bij locoregionaal uitgebreide ziekte (\geq cT3 en/of cN+) of verdenking op metastasen (klachten). PET-low dose CT heeft hierbij de voorkeur.
- MRI (met intraveneus gadolinium) wordt ontraden. (zie ook module Veilig gebruik van contrastmiddelen tijdens de zwangerschap)

Cytologie en histologie zijn mogelijk. De patholoog moet nadrukkelijk geïnformeerd worden over het feit dat patiënte zwanger is of borstvoeding geeft.

Overwegingen

In geval van een BRCA-mutatie kunnen de volgende diagnostische overwegingen van toepassing zijn.

- Vrouwen met een BRCA-mutatie die zwanger willen wordt aangeraden elke 6 maanden MRI te doen, totdat ze zwanger zijn. Zwangerschap moet uitgesloten zijn op moment van MRI.
- Vrouwen met een BRCA-mutatie die zwanger zijn, wordt aangeraden om zelfonderzoek te doen en elke 6 maanden klinisch onderzoek.
- Vrouwen met een BRCA-mutatie die borstvoeding geven, wordt aangeraden om zelfonderzoek te doen en elke 6 maanden klinisch onderzoek. Als ze korter dan 6 maanden borstvoeding geeft, kan ze 6 tot 8 weken na het stoppen een MRI laten maken. Als ze langer door wil gaan, wordt een MRI aangeraden als de borsten leeggekolft zijn.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>Tijdens de zwangerschap zijn de gangbare radiologische en nucleair geneeskundige onderzoeken zonder noemenswaardig risico op foetale schade veilig in te zetten. De stralenbelasting van een diagnostische CT van het abdomen is beduidend hoger dan de overige gangbare onderzoeken maar nog ver onder de drempeldosis van 100mGy.</p> <p>A1 ICRP 2001 B McCollough 2007, Zanotti-Fregonara 2009 C Kal 2005, Streford 2003, Russell 1997</p>
-----------------	--

Niveau 2	<p>MRI van de borst wordt in de zwangerschap in principe ontraden aangezien MRI met gadolinium in de zwangerschap geassocieerd lijkt met een verhoogd risico voor het kind.</p> <p>A2 Ray 2016</p>
Niveau 3	<p>Cytologie en histologie zijn betrouwbare onderzoeken tijdens de zwangerschap, waarbij echter zowel foutnegatieve, door de grote en gestuwde borst, als foutpositieve uitslagen, door de toegenomen proliferatie van het klierweefsel, mogelijk zijn.</p> <p>B Mitre 1997</p>

Samenvatting literatuur

Zwangerschap geassocieerd borstkanker is moeilijk te diagnosticeren. Door de zwangerschap (of borstvoeding) verandert de borst. 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 optreedt meestal benigne, zeker tijdens of kort na een zwangerschap. Differentiaaldiagnostisch moet gedacht worden aan galactocele, abces, cyste, hyperplasie of fibroadenoom. De beoordeling van het beeldvormend onderzoek wordt door proliferatie van het klierweefsel nadelig beïnvloed. Bij een palpabele afwijking is echografie (plus biopsie) het onderzoek van keuze, zo nodig gevolgd door mammografie.

Mammografie en echografie

Mammografie is mogelijk tijdens de zwangerschap. De beoordeling van het mammogram wordt vooral bemoeilijkt door de toegenomen densiteit van het borstweefsel. Bij de meeste gangbare onderzoeken is de foetale stralenbelasting onder de drempeldosis (100 milliSievert (mSv) of 100 mGy). Met name als de baarmoeder 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. De belangrijkste indicatie voor mammografie is de beoordeling op calcificaties. Een loodschort moet niet worden gebruikt want de foetale dosis bij mammografie is te verwaarlozen. Reguliere mammografische screening wordt aangeraden deze uit te stellen tot na de periode van zwangerschap en lactatie.

Echografie van borst en oksel kan indien geïndiceerd gewoon ingezet worden en is onderzoek van eerste keuze bij een voelbare afwijking in de borst.

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 gadolinium 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]. Echter een grote Canadese studie [Ray 2016] liet zien dat MRI uitgevoerd met gadolinium geassocieerd was met een verhoogd risico op een breed scala aan reumatologische afwijkingen en huidafwijkingen, en met een verhoogd risico op prenatale en neonatale sterfte. Dit was ongeacht het moment in de zwangerschap. Het advies is daarom om geen MRI van de borsten te verrichten tenzij het mogelijke voordeel voor de vrouw opweegt tegen het

mogelijke risico voor de foetus. Opgemerkt dient te worden dat in deze studie hoofdzakelijk gebruik is gemaakt van lineaire gadolinium verbindingen en dat de risico's mogelijk minder zijn bij de macrocyclische gadolinium verbindingen zoals die tegenwoordig steeds meer gebruikt worden [Symons 2016].

MRI met gadolinium wordt veilig geacht tijdens borstvoeding, omdat de hoeveelheid welke door het kind wordt opgenomen verwaarloosbaar klein is [Kok 2004, Webb 2005, de Wilde 2005]. MRI van de borst is moeilijker te beoordelen, omdat door hoge hormoonspiegels en toegenomen doorbloeding sprake is van sterk toegenomen aankleuring [Talele 2003]. Voor de MRI te voeden of de borsten te kolven kan de beeldkwaliteit ten goede komen. In het derde trimester kan de positie in buikligging tijdens het vervaardigen van de MRI belastend zijn voor de patiënt, punt van aandacht voor positionering.

Screening met MRI bij hoog-risicopatiënten zonder klachten of voelbare afwijkingen wordt aangeraden uit te stellen tot na de bevalling.

Nucleair geneeskundig onderzoek

De bij borstkanker gangbare nucleair geneeskundige onderzoeken, de SWK-procedure, de skeletscintigrafie en FDG-PET maken gebruik van isotopen die renaal wordt uitgescheiden, en enige tijd in de urineblaas verblijven. De foetale dosis ten gevolge van een PET/CT bestaat uit twee componenten, te weten de toediening van het FDG-F-18 en de dosis van de low-dose-CT. De foetale dosis ten gevolge van het FDG-F-18 wordt ingeschat op 0,014 mGy/MBq gedurende het eerste trimester [Stabin 2004] en 0,011 mGy/MBq gedurende het tweede en derde trimester [Takalkar 2011]. Toediening van een typische dosering van 150 MBq bij een zwangere patiënte in het eerste trimester geeft daarmee een geschatte foetale dosis van $150 \times 0,014 = 2,1$ mGy.

Methodes om de foetale dosis te verlagen zijn:

- Lager doseren en langer acquireren
- Extra stimulatie blaasontlediging
- Blaasontlediging via catheter

De foetale dosis ten gevolge van de low-dose CT wordt ingeschat op 3,2 mGy. De factor tussen CTDI en de dosis op de baarmoeder is gemiddeld 1,1. De CTDI van een low-dose-CT wordt derhalve berekend op: $1,1 \times 2,9 = 3,2$ mGy [Helmrot 2007].

Methodes om dit verder te verlagen

- Low-dose-CT ter hoogte van het abdomen achterwege laten
- mAs verder verlagen (al dan niet uitsluitend ter hoogte van abdomen).

De totale geschatte foetale dosis ten gevolge van een PET/CT is 5,3 mGy, met mogelijkheden om dit te verlagen tot onder de 2 mGy (door halveren dosis (verdubbelen scantijd) en achterwege laten low-dose-CT ter hoogte van abdomen).

De tabel vermeldt de geschatte foetale stralingsdosis van een aantal bij vrouwen met borstkanker gangbare diagnostische onderzoeken [EC 1998, Fenig 2001, ICRP 2001, Nicklas 2000, Russell 1997, Streford 2003, Valentin 2003, Takalkar 2011, Helmrot 2007].

Foetale stralenbelasting bij een aantal gangbare diagnostische onderzoeken in het eerste trimester van de zwangerschap. De drempeldosis voor niet stochastische foetale schade is 100 mGy

Diagnostisch onderzoek	Foetale belasting in milliSievert (mGy)
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(diagnostisch)	10
CT-thorax (diagnostisch)	0,5
SWK-procedure*	< 0,007
Skeletscintigrafie**	< 4,5
FDG-PET/low dose CT**	5,3***

* Het gebruik van patent blauw bij de SWK-procedure wordt ontraden.

** Stralenbelasting neemt af met de duur van de zwangerschap.

*** Met mogelijkheden om dit te verlagen.

Zoals beschreven in het hoofdstuk locoregionale behandeling is stadiëringsonderzoek bij cT1-2N0 borstkanker niet geïndiceerd. Bij locoregionaal uitgebreide borstkanker ($\geq cT3$ en/of $cN+$) kan conventioneel stadiëringsonderzoek en FDG-PET/low dose CT zonder risico worden uitgevoerd. FDG-PET/low dose CT heeft hierbij de voorkeur.

Cytologische punctie en histologische punctie

Cytologisch onderzoek en een histologische biopsie zijn betrouwbare onderzoeken tijdens de zwangerschap, waarbij echter zowel foutnegatieve, door de grote en gestuwde borst, 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 of borstvoeding geeft [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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Behandeling

Aanbeveling

Een volledige behandeling voor borstkanker tijdens de zwangerschap is mogelijk zonder noemenswaardige belasting voor de foetus, zelfs indien de borstkanker 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.

De behandeling van het bij zwangerschap geassocieerd borstkanker is bij uitstek multidisciplinair, waarbij naast het mammateam ook een gynaecoloog, perinatoloog en neonatoloog betrokken moeten zijn. Controle van patiënten met toediening van chemotherapie tijdens de zwangerschap dient plaats te vinden in een gespecialiseerd centrum met een hoog risico verloskundige eenheid.

In Nederland kan een advies gevraagd worden aan de 'Adviesgroep Kanker en Zwangerschap'.

Locoregionale behandeling

- Zwangerschap is geen contra-indicatie voor borstsparende operatie of mastectomie
- Een SWK-procedure is mogelijk, patentblauw dient vermeden te worden
- Radiotherapie is mogelijk, weeg risico's voor de vrucht af tegen de risico's van de vrouw

Chemotherapie

- Chemotherapie met FAC/FEC of AC tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap is mogelijk.
- De toediening van taxanen tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een opname op NICU. Het gebruik ervan tijdens de zwangerschap is mogelijk, mits een strikte zwangerschapsbegeleiding.
- Platinum-bevattende chemotherapie tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een laag geboortegewicht. Het gebruik ervan tijdens de zwangerschap is mogelijk, mits een strikte zwangerschapsbegeleiding.
- Chemotherapie mag bij voorkeur niet na een amenorroeduur 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 corticosteroïden hebben methylprednisolon of hydrocortison de voorkeur, dexamethason en bètamethason worden zo veel als mogelijk vermeden.

Endocriene therapie

- Tamoxifen is gecontraïndiceerd.
- LHRH analoga zijn gecontraïndiceerd.

Trastuzumab

- Trastuzumab is gecontraïndiceerd.
- Indien een patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van trastuzumab, lijken de foetale risico's beperkt te zijn mits trastuzumab voor het 2e trimester gestaakt wordt. Een voortzetting van de zwangerschap is, mits onder strikte zwangerschapsbegeleiding, dan mogelijk

Overwegingen

Er zijn geen overwegingen beschreven.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 3	Behandeling met FAC/FEC of AC chemotherapie is, indien geïndiceerd, tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap mogelijk, maar niet na de 35e zwangerschapsweek wegens neonatale neutropenie en maternaal en neonataal infectierisico. C Ring 2005, Amant 2010
Niveau 3	Platinum-gebaseerde behandeling is geassocieerd met een laag geboortegewicht. Het gebruik ervan tijdens de zwangerschap is mogelijk, mits een strikte zwangerschapsbegeleiding plaatsvindt. C Lancet Oncology 2018
Niveau 3	Toediening van taxanen 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, De Haan 2018
Niveau 3	Van het gebruik van tamoxifen en van LHRH analoga tijdens de zwangerschap zijn congenitale afwijkingen beschreven. C Koca 2013, Goldhirsch 2004
Niveau 3	Trastuzumab in het 2 ^e en 3 ^e trimester van de zwangerschap geeft een verhoogde kans op hydramnion en is daarmee gecontra-indiceerd. C Bader 2007, Amant 2010

Samenvatting literatuur

Locoregionale behandeling

In het algemeen geniet het de voorkeur dat de standaard behandelingsschema's die worden voorgeschreven bij de niet-zwangere populatie, overwogen worden bij de behandeling van patiënten met borstkanker tijdens de zwangerschap. Een zwangerschap legt enkele beperkingen op voor sommige behandelingsmogelijkheden en dit dient per casus te worden afgewogen.

Net als de diagnostiek moet ook de behandeling van PABC in multidisciplinair verband plaatsvinden. Bespreking vooraf in het MDO (multidisciplinair overleg) en overleg met een oncologisch expertisecentrum 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 borstkanker tijdens de zwangerschap zijn geen gerandomiseerde onderzoeken gedaan. Het onderstaande komt dus vooral voort uit retrospectieve casuïstiek.

Het ontdekken van borstkanker tijdens de zwangerschap is voor patiënten, hun partners en hun dokters een ingewikkelde, emotioneel belastende gebeurtenis, die veel vragen oproept en behandelaars en patiënten voor ethische dilemma's kan stellen. Een volledige behandeling voor borstkanker tijdens de zwangerschap is echter mogelijk zonder noemenswaardige belasting voor de foetus, zelfs indien de borstkanker 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.

Chirurgie

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 20 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 borstkanker in de zwangerschap, kan een borstsparende operatie of mastectomie verricht worden [Navrozoglou 2008]. De SWK-procedure is een veilig alternatief voor een OKD bij vrouwen met een cT1-2N0 [Han 2018]. 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, 4,3 mGy 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 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 vanzelfsprekend 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 afschermbende 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 borst 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 $1,5 \cdot 10^{-4} \cdot 70 = 0,0105$ ofwel 1% zijn.

Risico's van straling van de ongeboren vrucht

Zwangerschapstermijn	Risico	Risicoschatting	Drempeldosis
Pre-implantatie <i>0-8 dagen</i>	vroege abortus	10^{-3} mSv^{-1}	onbekend
Organogenese <i>2-8 weken</i>	orgaanafwijkingen	$4 \cdot 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100 mSv
Aanleg hersenen* <i>8-15 weken</i>	mentale retardatie	$4 \cdot 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	100mSv
Aanleg hersensteunweefsel <i>16-25 weken</i>	mentale retardatie	10^{-4} mSv^{-1}	100 mSv
Rijping <i>25-40 weken</i>	groeiachterstand**	$(< 10^{-4} \text{ mSv}^{-1})$	100 mSv
Tumorinductie <i>Gehele zwangerschap</i>	jeugdkanker	$1,5 \cdot 10^{-4} \text{ mSv}^{-1}$	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%.

Systemische therapie - nieuwe versie verschijnt medio 2020

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 borstkanker [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 amenorrhoeëduur 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 borstkanker 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) 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) 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 amenorrhoe duur 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 (≥ 37 weken).

Endocriene 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Borstkanker tijdens borstvoeding

Bij (verdenking op) borstkanker tijdens borstvoeding is diagnostiek en behandeling zoals hierboven beschreven van toepassing. Over de bruikbaarheid van MRI met gadolinium contrast bij lacterende vrouwen bestaat (nog) onduidelijkheid [Webb 2005]. Indien geïndiceerd kan het onderzoek worden uitgevoerd, zonder toepassing van speciale maatregelen. Voorafgaand aan het mammogram voeden of kolven kan de densiteit van het borstklierweefsel door melkophoping gunstig beïnvloeden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Fertiliteit, anticonceptie en overgangsklachten

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Anticonceptie als risicofactor

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Borstkanker bij mannen

Disclaimer

In aanvulling op de gebruikersvoorwaarden, die in deze onverkort van toepassing zijn, geldt hetgeen hierna staat. Deze richtlijn is eerder geplaatst geweest op Oncoline en is vooruitlopend op het actualiseren ervan, nu in deze database opgenomen. De richtlijn zoals die nu is opgenomen voldoet nog niet aan alle kwaliteitseisen die aan publicatie in de Richtlijndatabase worden gesteld en is daarom als PDF geplaatst. De richtlijn zal modulair worden geactualiseerd in nog volgende onderhoudsronden.

Zie het PDF-bestand in de bijlagen bij de richtlijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Follow-up

Deze module bestaat uit de volgende submodules:

- Detectie nieuwe carcinoommanifestaties
 - Locoregionaal recidief
 - Tweede primaire tumor
 - Metastasen op afstand

Detectie nieuwe carcinoommanifestaties

Aanbeveling

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 doorgeemaakt 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
< 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	BVO	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 (BVO). De specialist moet haar actief terugverwijzen naar het BVO, 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Locoregionaal recidief

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 systematic 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].

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Tweede primaire tumor

Overwegingen

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; Vaittinen, 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 mutatiedraagsters, 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 BVO 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].

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>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.</p> <p>A2 [Wallgren, 2003; Voogd, 2005; Jagsi, 2005]</p>
Niveau 1	<p>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.</p> <p>A2 [Voogd, 2001; Arriagada, 2005]</p>
Niveau 3	<p>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.</p> <p>A2 [Bartelink, 2007]</p>
Niveau 2	<p>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.</p> <p>B [Recht, 1988; van Tienhoven, 1999]</p>
Niveau 2	<p>Mammografie en mogelijk ook klinisch onderzoek dragen bij aan een vroegtijdige diagnose van tweede primaire mammatumoren (geldend voor de algemene populatie).</p> <p>B [Mellink, 1991; Robinson, 1993; Roubidoux, 1995; Kaas, 2001]</p>
Niveau 3	<p>Het ontdekken van een recidief door mammografie of lichamelijk onderzoek, bij asymptomatische patiënten leidt tot een overlevingsvoordeel.</p> <p>B [Lu, 2009]</p>

Niveau 3	<p>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.</p> <p>C [de Bock, 2004; Montgomery, 2007; Lu, 2010]</p>
-------------	---

Nieuwe ontwikkelingen: MRI

Niveau 3	<p>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.</p> <p>C [Gorechlad, 2008]</p>
-------------	---

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Metastasen op afstand

Overwegingen

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.

Onderbouwing

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]

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Nazorg

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.

Er zijn veel organisaties die zich bezighouden met de ontwikkeling van online ondersteuning voor mensen die te maken hebben (gehad) met borstkanker. De veelheid in aanbod maakt het echter onoverzichtelijk en het aanbod blijft groeien. De BVN houdt een overzicht van online ondersteuning bij op borstkanker.nl/nl/keuzehulp

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Signalering en behandeling van gevolgen

In deze module worden de gevolgen van (de behandeling) van borstkanker besproken, die niet direct gerelateerd zijn aan manifestaties van de borstkanker zelf.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Signalering

Nazorg begint met het systematisch signaleren van klachten. In de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (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).

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Borstkanker - Locoregionale gevolgen

Aanbeveling

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.

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.

Onderbouwing

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>
-------------	---

Samenvatting literatuur

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 [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 rekwachtels) 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 behandelmethode 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) 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - Gevolgen vervroegde menopauze

Aanbeveling

Alle patiënten met borstkanker 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 (<https://frax.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 oestrogeendepletie) 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).

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 vooralsnog.

Onderbouwing

Conclusies

Niveau 1	<p>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.</p> <p>A2 [Chlebowski, 2003; Holmberg, 2004; Kenemans, 2009]</p>
----------	--

Niveau 1	<p>Clonidine, gabapentine en bepaalde antidepressiva lijken effectief om de frequentie en ernst van opvliegers te verminderen.</p> <p>A1 [Rada, 2010]</p>
Niveau 1	<p>Vroeg ingetreden menopauze, premenopauzaal gebruik van tamoxifen en postmenopauzaal gebruik van aromataseremmers zijn risicofactoren voor het optreden van osteoporose.</p> <p>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]</p>
Niveau 1	<p>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.</p> <p>A1 [CBO, 2010]</p>
Niveau 1	<p>Het is voldoende aangetoond dat gebruik van bisfosfonaten het botverlies als gevolg van oestrogeendepletie door behandeling van mammacarcinoom significant beperkt. Voor denosumab is dit ook aangetoond voor postmenopauzale vrouwen die aromataseremmers gebruiken.</p> <p>A2 [Delmas, 1997; Saarto, 1997; Greenspan, 2007; Gnant, 2008; Brufsky, 2007; Lester, 2008; Ellis, 2008] B [Confavreux, 2007]</p>
Niveau 1	<p>Het is niet eenduidig aangetoond dat behandeling met bisfosfonaten bij hormonale adjuvante therapie ook tot preventie van fracturen leidt.</p> <p>A1 [Valachis, 2010; Ellis, 2008]</p>

Samenvatting literatuur

Hormonale suppletietherapie

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 vasomotore 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 fractures. 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 fractures 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 oestrogeenreceptor 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 BMC

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 fractures, 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 fractures 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Psychosociale klachten en vermoeidheid

Aanbeveling

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. 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.

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.

Onderbouwing

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.

Samenvatting literatuur

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, geïnccludeerd 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 geïnccludeerd.

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 geïncludeerde 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 counselling 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 geïnccludeerde RCT's in beide reviews. In totaal bleken drie RCT's, geïnccludeerd 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 geïnccludeerd 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 geïnccludeerde 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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 31-12-2017

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Borstkanker - Evaluatie van medisch handelen

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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 13-02-1012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - TNM 8 (AJCC)

Overwegingen

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](#))

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.

Onderbouwing

Samenvatting literatuur

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:	II
	1. The anatomic stage group table is based solely on anatomic extent of cancer as defined by the T, N, and M categories.	

	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).	
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 pathological (pT) T classification; the size of multiple tumors is not added.	I
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.	I
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.	I

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.	I
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)	I
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.	I
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.	I
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.	I
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.	I

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.	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)

T CATEGORY	T CRITERIA
^a Lobular carcinoma in situ is a benign entity and is removed from TNM staging in the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual, eighth edition.	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis (DCIS) ^a	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")

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Borstkanker - TNM 8 (UICC)

Aanbeveling

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 ^a
	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 ^b
	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) ^c
	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 ^d

Note

a	The AJCC exclude Tis (LCIS).
b	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.
c	Invasion of the dermis alone does not qualify as T4. Chest wall includes ribs, intercostal muscles, and serratus anterior muscle but not pectoral muscle.
d	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^a

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1 ^b	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.

Verantwoording

Laatst beoordeeld :

Laatst geautoriseerd : 07-02-2020

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Informatieparagraaf

Inleiding

In dit document bevat informatie over de **informatiestandaard mammacarcinoom** aangeleverd in de vorm van een informatieparagraaf van een kwaliteitsstandaard. Voor de eisen aan de informatieparagraaf is het volgende document gebruikt: Toetsingskader kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten (versie 3.0), versie 14 januari 2020.

Het document is op de volgende manier opgebouwd:

- Hoofdstuk 2: Procesbeschrijving, waarin een beschrijving van het zorgproces mammacarcinoom wordt gegeven. In het zorgproces is aangegeven voor welke gebruikte gegevenssets in het zorgproces eenheid van taal is ontwikkeld.
- Hoofdstuk 3: Informatiestandaard, waarin de afstemming van de informatiestandaard mammacarcinoom op andere standaarden zoals de TNM-classificatie, BIRADS-atlas, etc beschreven.

Dit document kent daarnaast een aantal bijlagen:

- Bijlage B1 bevat detaillering van de procesbeschrijving van verschillende type MDO's die kunnen plaatsvinden in het zorgtraject voor mammacarcinoom.
- Bijlage B2 bevat achtergrondinformatie over de aanleiding, ontwikkeling, implementatie en beheer van de informatiestandaard mammacarcinoom opgenomen. Deze informatie is ook te vinden op de [website van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland \(NABON\) en op Amigo! \(beheerd door Nictiz\)](#).

Procesbeschrijving

In figuur 1 staat het zorgproces voor mammacarcinoom op hoofdlijnen weergegeven. In de figuur worden **alleen** de gegevenssets getoond waarvoor eenheid van taal is ontwikkeld. Zoals voor het radiologieverslag, de pathologie order, het pathologieverslag en het MDO-verslag. Deze gegevenssets vormen de input & output bij een stap in het zorgproces en vormen samen de informatiestandaard mammacarcinoom. Gegevenssets waarvoor geen eenheid van taal is ontwikkeld, zijn niet weergegeven in de figuur.

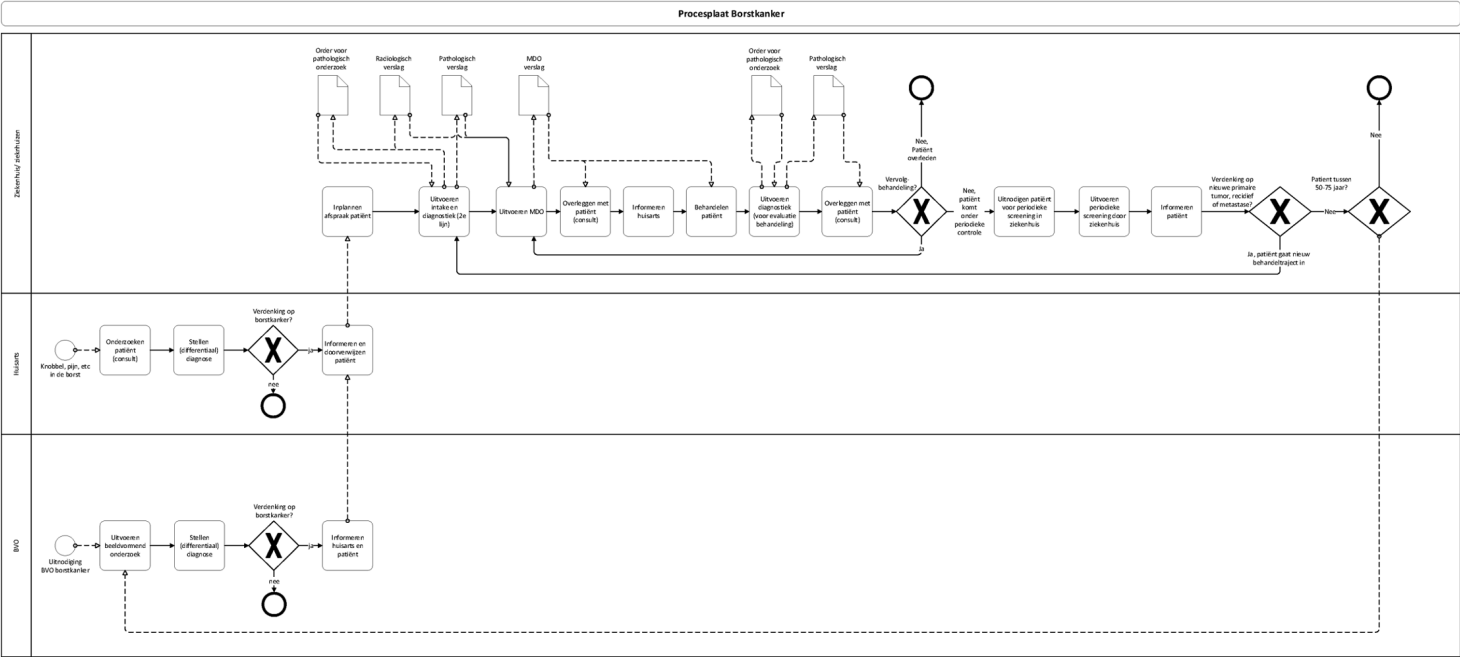
De ontwikkeling van eenheid van taal is in 2014 gestart door de NABON richtlijncommissie en overgenomen door de [NABON commissie standaardisering verslaglegging](#). Deze commissie bestaat sinds 2018 en is gestart met eenheid van taal voor het Multidisciplinair Overleg (MDO) en de radiologieverslaglegging. Hiervoor hebben zij een landelijke gestructureerde gegevensset vastgesteld voor wat er minimaal in het verslag moet staan. Deze gegevensset is afgestemd op de [landelijke zorginformatiebouwstenen versie 2017](#) en de [Gegevensset Oncologie Algemeen](#). Er is gestart met het MDO omdat hier de diagnose en het behandeladvies van de patiënt in overleg met de betrokken zorgverleners wordt bepaald. In het MDO

worden de gegevens uit verschillende bronnen bij elkaar gebracht en besproken. Doordat veel gegevens hier overgetypt moeten worden is de wens voor gestructureerde – en waar mogelijk discrete – verslaglegging en automatisch hergebruik van gegevens groot.

De intentie is om in de komende jaren om gegevenssets in de andere stappen van het zorgproces te ontwikkelen en hiermee de informatiestandaard mammacarcinoom uit te breiden.

De verschillende rijen (lanen) in figuur 1 vormen de actoren (uitvoerders) van het zorgproces. De verschillende betrokken zorgprofessionals die betrokken zijn bij het zorgproces in het ziekenhuis, In de tabel wordt de figuur verder toegelicht. Er wordt een toelichting gegeven per actor van:

- De trigger of processtap
- De actoren
- De getoonde gegevenssets in figuur 1 die gebruikt en uitgewisseld worden (de zogenoemde informatiestromen) en waarvoor eenheid van taal is ontwikkeld .
- In welk informatiesyste(e)m(en) deze gegevenssets vastgelegd worden
- Een hyperlink naar relevante documentatie.



Figuur 1: Het huidige zorgproces voor een patiënt met (verdenking op) mammacarcinoom op hoofdlijnen. In de figuur worden **alleen** de gegevenssets getoond waarvoor eenheid van taal is ontwikkeld. Zoals voor de pathologie order, het radiologieverslag, het pathologieverslag en het MDO-verslag. De gegevenssets waarvoor geen eenheid van taal is ontwikkeld, zijn niet weergegeven in de figuur. De verschillende rijen (lanen) vormen de actoren (uitvoerders) van het zorgproces. De verschillende betrokken zorgprofessionals die betrokken zijn bij het zorgproces in het ziekenhuis, zoals de radioloog, patholoog, chirurg, verpleegkundig specialist zijn samengenomen onder 1 actor Ziekenhuis/Ziekenhuizen in de figuur voor de overzichtelijkheid. De andere weergegeven actoren zijn: Bevolkingsonderzoek Borstkanker (BVO) en Huisarts. X: keuzemoment, O: stop (dit) proces

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
Huisarts	Knobbel, pijn, etc in de borst			De patiënt komt met klachten aan de borst (knobbel, pijn, etc) bij de huisarts	
Huisarts	Onderzoeken patiënt (consult)			De huisarts vraagt de patiënt naar de voorgeschiedenis, klachten, etc. en onderzoekt de patiënt.	Huisarts informatie-systeem
Huisarts	Stellen (differentiaal) diagnose			De huisarts noteert onder andere voorgeschiedenis, anamnese, uitslag van het lichamelijk onderzoek, etc in het consultverslag.	Huisarts informatie-systeem
Huisarts	Informereren en doorverwijzen patiënt			Indien er een verdenking op mammacarcinoom bestaat, verwijst de huisarts de patiënt naar het ziekenhuis.	Huisarts informatie-systeem, ZorgDomein
BVO borstkanker	Uitnodiging BVO borstkanker			De patiënt ontvangt een uitnodiging voor het bevolkingsonderzoek borstkanker (BVO) en komt voor het onderzoek	

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
BVO borstkanker	Uitvoeren beeldvormend onderzoek	Screeningsradioloog, radiodiagnostisch laborant, administratief medewerker		De zorgprofessional voert het onderzoek uit.	
BVO borstkanker	Stellen (differentiaal) diagnose			De beelden en verslagen van de beeldvorming van het BVO worden voor de ziekenhuizen beschikbaar gesteld.	Radiologie informatiesystemen en PACS van de screening (Screen IT)
BVO borstkanker	Informereren huisarts en patiënt	Screeningsradioloog, administratief medewerker		De screeningsradioloog informeert de huisarts over de uitslag. Daarnaast ontvangt de patiënt de uitslag.	Screen IT
Ziekenhuis	Inplannen afspraak patiënt	Secretariaat		Het secretariaat gebruikt de verwijzing van de huisarts om contact op te nemen met de patiënt voor het plannen van een afspraak.	

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
Ziekenhuis	Uitvoeren intake en diagnostiek (2 ^e lijn)	Verpleegkundig specialist, oncologisch chirurg, radiologisch laborant, radioloog, patholoog, nucleair geneeskundige, medisch nucleair werker, klinisch geneticus	<p>Input en output van deze processtap: order(s) voor pathologisch onderzoek</p> <p>Output: radiologisch verslag en pathologisch verslag</p>	<p>Er wordt een intake van de patiënt gedaan. Er wordt daarnaast een order uitgezet voor radiologisch onderzoek, dit wordt uitgevoerd en verslagen.</p> <p>Indien er (een verdenking op) mammacarcinoom is, worden verdere orders voor aanvullend onderzoek uitgezet, uitgevoerd en verslagen zoals onderzoek door de patholoog en, klinisch geneticus, etc.</p>	EPD, Radiologische informatiesysteem, PACS, Pathologische informatiesysteem van de klinisch genetici

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
Ziekenhuis	Uitvoeren MDO (MultiDisciplinair Overleg)	Verpleegkundig specialist, radioloog, patholoog, internist-oncoloog, oncologisch chirurg, radiotherapeut, plastisch chirurg, nucleair geneeskundige, klinisch geneticus	Input: Radiologisch verslag en pathologisch verslag. Output: MDO-verslag	De patiënt wordt aangemeld voor het MDO, voorbereid door de zorgprofessionals en besproken op het MDO. Van de uitkomsten van het MDO wordt een MDO-verslag gemaakt.	EPD, Radiologische informatiesystemen en PACS, Pathologie informatie systeem Indien MDO transmuraal gehouden wordt transmurale ME applicatie

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
Ziekenhuis	Overleggen met patiënt (consult)	Oncologisch chirurg, internist-oncoloog, radiotherapeut, plastisch chirurg, verpleegkundig specialist, klinisch geneticus	Input: MDO-verslag	De uitkomsten van het MDO worden met de patiënt besproken. In overleg met de patiënt wordt het behandelplan afgesproken.	
Ziekenhuis	Informereren huisarts	internist-oncoloog, oncologisch chirurg, radiotherapeut, plastisch chirurg, administratief medewerker		De huisarts wordt geïnformeerd over de diagnose en het behandelplan middels een brief	EPD
Ziekenhuis	Behandelen patiënt	internist-oncoloog, oncologisch chirurg, radiotherapeut, plastisch chirurg, paramedische zorgverleners	Input: MDO-verslag	De patiënt wordt behandeld.	EPD Informatiesyste van de radiotherapie, Voor medicatie Apotheek informatie systeem en cytostatica informatiesyste

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
Ziekenhuis	Uitvoeren diagnostiek (voor evaluatie behandeling)	Oncologisch chirurg, verpleegkundig specialist, Radiologisch laborant, radioloog, patholoog, nucleair medewerker, nucleair geneeskundige, administratief medewerker.	Input en output van deze processtap: order(s) voor pathologisch onderzoek Output: pathologisch verslag	De behandeling van de patiënt wordt geëvalueerd aan de hand van aanvullend onderzoek. Als de patiënt geopereerd is, wordt er een pathologisch onderzoek gedaan van het uitgenomen weefsel	EPD, Radiologie informatiesysteem en PACS, Pathologie informatie systeem
Ziekenhuis	Overleggen met patiënt overleggen (consult)	Oncologisch chirurg, internist-oncoloog, , radiotherapeut, plastisch chirurg, verpleegkundig specialist		De uitkomsten van de behandeling en het aanvullend onderzoek worden met de patiënt besproken. Indien nodig, wordt het vervolg van de behandeling besproken.	EPD

Actor	Trigger of Processtap	Toelichting actoren	Informatiestromen	Toelichting stap in zorgproces	Gebruikte informatie-systemen
Ziekenhuis	Uitnodigen patiënt voor periodieke screening in ziekenhuis	Secretariaat		Na de behandeling van mammacarcinoom wordt de patiënt op regelmatige basis uitgenodigd door het ziekenhuis voor een periodieke screening. Om te beoordelen of de mammacarcinoom wegblijft.	EPD
Ziekenhuis	Uitvoeren periodieke screening	Oncologisch chirurg, verpleegkundig specialist in ziekenhuis, radiotherapeut, radiodiagnostisch laborant, Radioloog, internist oncoloog, administratief medewerker BVO: screeningsradioloog, radiodiagnostisch laborant		Het radiologisch onderzoek voor de periodieke screening wordt uitgevoerd.	EPD, Radiologische informatiesystemen en PACS
Ziekenhuis	Informereren patiënt	Oncologisch chirurg, of verpleegkundig specialist in ziekenhuis of internist-oncoloog		De patiënt wordt geïnformeerd over de uitkomsten van het radiologisch onderzoek.	

Verwijzing naar een ander ziekenhuis

De verwijzing naar een ander ziekenhuis in hierboven niet meegenomen. Wanneer een patiënt verwezen wordt naar een ander ziekenhuis voor aanvullende diagnostiek, second opinion of behandeling gaat in ieder geval een verwijsbrief mee. Deze kan vergezeld zijn van aanvullend klinisch relevante gegevens zoals

beeldvorming, en bijbehorende verslaglegging.

Informatiestandaard mammacarcinoom en afstemming op bestaande standaarden

De ontwikkelde gegevenssets zijn gebaseerd op bestaande standaarden als de zorginformatiebouwstenen (zibs) versie 2017, Gegevensset Oncologie Algemeen (GOA), en terminologiestelsels zoals SNOMED CT, TNM of LOINC. Voor deze afstemming is de volgende methodiek gevolgd:

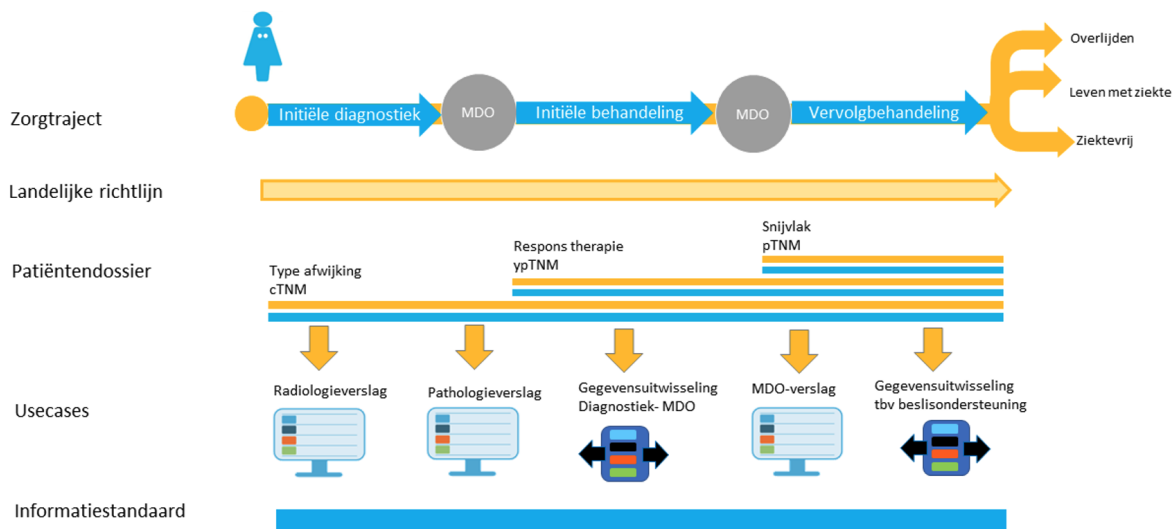
1. De richtlijncommissie van het NABON heeft de landelijke – geautoriseerde - tekstuele richtlijn vertaald naar beslisbomen. In een beslisboom wordt getoond welke aanbevelingen de richtlijn doet op basis van specifieke (eenduidig gedefinieerde) patiënt- en tumorkenmerken. Deze kenmerken vormen de uitgangssset van gegevens in de informatiestandaard mammacarcinoom, zie ook figuur 2.
2. Deze gegevens zijn vervolgens aangevuld met klinisch relevante gegevens die niet in de beslisbomen voorkwamen, maar wel relevant zijn voor het MDO en het radiologieverslag. Hierbij wordt voor borging van de eenheid van taal het volgende uitgangspunt gehanteerd: Gegevens die zowel gebruikt worden in het MDO- en radiologieverslagen, de richtlijn en de beslisbomen én waarmee precies hetzelfde bedoeld wordt, moeten overal volgens dezelfde definitie gebruikt worden. Dus hetzelfde datatype, eenheid en onderliggende internationale SNOMED CT codering. De tumordiameter moet bijvoorbeeld overal vastgelegd worden met eenheid cm (en niet mm).

Voor de informatiestandaard mammacarcinoom is hieronder een overzicht gegeven op welke standaarden is afgestemd:

Standaard	Beheerder	Toelichting
<u>Zorginformatiebouwstenen</u>	Nictiz	Een zorginformatiebouwsteen (zib) definieert een klinisch concept zodanig, dat deze als bouwsteen bruikbaar is in verschillende zorgsituaties en -informatiesystemen. Zibs vormen daarmee de basis voor standaardisatie van zorginformatie.
<u>Gegevensset Oncologie Algemeen</u>	Regionale Oncologienetwerken	De Gegevensset Oncologie Algemeen bevat oncologie-generieke gegevens waarvan de verwachting is dat deze in ieder oncologisch zorgproces klinisch relevant zijn.
<u>Landelijke richtlijn</u>	Landelijke richtlijncommissie van het NABON	De richtlijn is te vinden op www.richtlijndatabase.nl

Standaard	Beheerder	Toelichting
<u>Landelijke pathologieprotocollen voor mammacarcinoom</u>	NVVP en PALGA	Pathologen werken door middel van landelijke protocollen: voor iedere patiënt, in elk ziekenhuis in Nederland wordt dezelfde informatie verzameld en op een duidelijke en overzichtelijke manier gepresenteerd. Zie ook palga.nl/professionals/profession/protocollen/
<u>Internationale standaard ACR BI-RADS atlas</u>	American College of Radiology. De Nederlandse vertaling hiervan wordt beheerd door de NVVR/DCBI	Door een uniforme verslaglegging en werkwijze wordt communicatie verbeterd, het overleg tussen ziekenhuizen vergemakkelijkt en wetenschappelijk onderzoek eenvoudiger. Zie ook: radiologen.nl/secties/mammaradiologie
<u>Dataset bevolkingsonderzoek borstkanker</u>	RIVM	De dataset is beschikbaar op ART-DECOR: https://decor.nictiz.nl/ART-DECOR/decor-project--rivmbk--
<u>TNM classificatie</u>	Union for International Cancer Control's (UICC)	
<u>WHO tumor classificatie</u>	World Health Organization (WHO)	
<u>International Classification of Diseases for Oncology, 3rd Edition (ICD-O-3)</u>	World Health Organization (WHO)	
<u>SNOMED-CT medisch terminologiestelsel</u>	SNOMED-CT international. In Nederland is Nictiz het National Release Center (NRC) van SNOMED	SNOMED CT is een medische standaard voor het documenteren en coderen van medische gegevens. SNOMED CT bestaat uit een verzameling medische termen die zijn gecodeerd om door een computer verwerkt te worden. Het omvat gebieden als ziektes, symptomen, verrichtingen, behandelingen, apparatuur en medicatie.

In de figuur hieronder is de gebruikte methodiek schematisch toegelicht. In elke use case (MDO-, radiologieverslaglegging, beslisbomen) wordt een deel van de gegevens uit de informatiestandaard gebruikt. De gegevenssets voor de use cases zijn overlappend omdat zij voor een deel dezelfde gegevens gebruiken. In bijna elke use case is bijvoorbeeld de tumordiameter, klierstatus, leeftijd en TNM classificatie van belang. De gehele informatiestandaard is te vinden op [ART-DECOR](https://www.nabon.nl/standaardisatie-epd/) en tevens als Excel te downloaden via <https://www.nabon.nl/standaardisatie-epd/>.



Figuur 2. Methodiek voor ontwikkeling van informatiestandaard mammacarcinoom schematisch toegelicht: Van zorgtraject, landelijke richtlijn naar usecases voor gestructureerde registratie en gegevensuitwisseling en informatiestandaard.

Toelichting verschillende type MDO's

Voor het MDO is de gestructureerde gegevensset vastgesteld door de NABON commissie standaardisatie verslaglegging. De gegevens die nodig zijn voor het vaststellen van de diagnose en maken behandelplan verschilt per MDO (preoperatief, tijdens/na neoadjuvante behandeling, postoperatief en in gemetastaseerde setting). Daarom is per type MDO een (unieke)gegevensset ontwikkeld. Deze gegevenssets zijn [hier](#) te vinden. Hieronder wordt toegelicht welk type MDO voor welke patiëntgroep in welke behandelfase is bedoeld.

Type MDO	Beschrijving patiëntengroep
MDO Preoperatief	<p>Bedoeld voor de voorbereiding en bespreking van de volgende patiëntgroepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieuwe patiënten met een verdenking op een maligne afwijking en/of positieve lymfeklieren. • Bestaande patiënten die reeds behandeld zijn voor mammacarcinoom en waarbij een verdenking is op een nieuwe primaire tumor of een recidief. • Patiënten met een high risk lesion in de borst of onzeker benigne/maligne diagnoses voor bepalen verdere beleid. <p>Opmerkingen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten, waarvan voorafgaand aan het MDO bekend is dat zij metastasen hebben, worden besproken met de gegevensset voor het MDO gemetastaseerd.
MDO Neoadjuvant	<p>Bedoeld voor de voorbereiding en bespreking van de volgende patiëntgroepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten die neoadjuvant en curatief worden behandeld en tussentijds worden besproken. Dit kan na 3 of 4 kuren afhankelijk van het ziekenhuis. • Patiënten die neoadjuvant en curatief worden behandeld, na het afronden van de kuren. Ook dit verschilt per ziekenhuis.
MDO Postoperatief	<p>Bedoeld voor de voorbereiding en bespreking van de volgende patiëntgroepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten die geopereerd zijn aan een primaire tumor en/of lymfeklieren en/of metastasen en/of recidief. • Patiënten die een re-excisie hebben gehad.
MDO Gemetastaseerd & palliatief	<p>Bedoeld voor de voorbereiding en bespreking van de volgende patiëntgroepen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nieuwe patiënten die primair gemetastaseerd zijn en palliatief worden behandeld • Bestaande patiënten die behandeld worden of in het verleden behandeld zijn voor mammacarcinoom waarbij een verdenking op metatsasen bestaat of waarbij reeds metastasen gevonden worden en die palliatief behandeld worden.

Achtergrondinformatie

Deze achtergrondinformatie is tevens te vinden op de NABON website, [pagina Informatiestandaard](#).

B2.1 Aanleiding ontwikkeling informatiestandaard mammacarcinoom

Dezelfde gegevens voor een patiënt met mammacarcinoom in een ziekenhuis moeten tot wel 40 keer opnieuw ingevoerd worden. Het gevolg: meer risico op fouten en onnodig veel administratie. In juni 2018

startte het NABON (Nationaal Borstkanker Overleg Nederland) daarom met de commissie standaardisatie verslaglegging van het NABON^[1] voor het maken van landelijke afspraken over eenheid van taal bij mammacarcinoom.

De commissie heeft als doel de eenheid van taal in de dossiervoering voor mammacarcinoompatiënten in de verschillende zorginformatiesystemen en de (automatische) gegevensuitwisseling tussen zorginformatiesystemen in Nederland verbeteren. De eerste stap hiervoor was het ontwikkelen van de informatiestandaard mammacarcinoom. De informatiestandaard mammacarcinoom is gepubliceerd op het platform ART-DECOR van Nictiz. Aanvullende informatie is te vinden op de NABON-website en op Amigo!.

B.2.2 Huidige implementatie van de informatiestandaard mammacarcinoom

De standaard voor de verslaglegging van het MDO mammacarcinoom en de radiologie is geïmplementeerd in Chipsoft standaard content versie 6.2 en hoger.

B2.3 Beheerproces

Informatiestandaarden veranderen op regelmatige basis. Het vaststellen van de informatiestandaard mammacarcinoom is daarmee geen eenmalige exercitie maar een cyclus, die op geordende wijze afgehandeld wordt. De informatiestandaard wordt beheerd door de multidisciplinaire NABON commissie Standaardisering verslaglegging, bestaande uit gemandateerde zorgverleners van de verschillende Nederlandse ziekenhuizen ondersteund door een secretaris en klinisch informaticus van IKNL.

Beheercyclus

In de tabel hieronder staat weergegeven uit welke stappen de beheercyclus bestaat:

• Nr	• Wat	• Door wie	• Frequentie
1.	• Opstellen en indienen wijzigingsverzoek	• Gebruikers, leveranciers, overige belanghebbenden	• continu
2.	• Intake en analyse wijzigingsverzoek	• Beheerders	• continu
3.	• Besluitvorming over wijzigingsverzoek	• Kerngroep	• continu
4.	• Informeren indiener wijzigingsverzoek over besluit en archivering wijzigingsverzoek	• Beheerders	• continu
5.	• Doorvoeren van de geaccordeerde wijzigingsverzoeken in testomgeving	• Beheerders	• Max 3 keer per jaar
6.	• Accorderen van nieuwe versie in testomgeving	• Kerngroep	• Max 3 keer per jaar
7.	• Publiceren van de nieuwe versie	• Beheerders	• Max 3 keer per jaar

[1] De richtlijncommissie die de kwaliteitsstandaard mammacarcinoom beheert is tevens onderdeel van het NABON.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-11-2021

Laatst geautoriseerd : 01-12-2023

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.