

RICHTLIJNEN SENOLOGIE

1. Inleiding

2. Diagnostiek

- a. Onderzoek van een palpabel letsel
- b. Onderzoek van een niet-palpabel letsel
- c. Indicaties voor NMR van de borsten
- d. Screening naar metastasen
- e. Puncties

3. Anatomopathologische classificatie

4. Staging TNM classificatie (7th edition)

5. Behandeling

5.1 Borst chirurgie

- 5.1.1 Borstsparende chirurgie
- 5.1.2 Borstamputatie
- 5.1.3 Sentinelklier biopsie
- 5.1.4 Okselklierdissectie
- 5.1.5 Inoperabel borstcarcinoom
- 5.1.6 Chirurgische behandeling van een lokaal recidief
- 5.1.7 Chirurgische behandeling van regionaal recidief = klierrecidief
- 5.1.8 Chirurgische behandeling van metastasen
- 5.1.9 Chirurgische behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom
- 5.1.10 Carcinoma in situ
- 5.1.11 Borstreconstructie
- 5.1.12 Antibioticaprofylaxe
- 5.1.13 Tromboseprofylaxe

5.2 Radiotherapie voor borstkanker

- 5.2.1 Gegevens nodig voor het starten
- 5.2.2 Adjuverende radiotherapie op de borst na borstsparende behandeling
- 5.2.3 Adjuverende radiotherapie op de thoraxwand of op de gereconstrueerde borst na mammectomie
- 5.2.4 Bestraling van de axilla en supraclaviculair

5.3 Systemische therapie

5.3.1 Inleiding

5.3.2 Endocriene therapie

- 5.3.2.1 Premenopausale patiënte
- 5.3.2.2 Postmenopausale patiënte
- 5.3.2.3 Verdere aanbevelingen
- 5.3.2.4 Borstkanker bij de man

5.3.3 Chemotherapie

- 5.3.3.1 Adjuvant
- 5.3.3.2 Neo-adjuvant

5.3.4 Rol van targeted therapie

5.3.5 Systemische behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoma

5.3.5.1 Hormonale behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom

5.3.5.2 Chemotherapie voor gemetastaseerd mammacarcinoom

5.3.5.3 Targeted therapy voor gemetastaseerd mammacarcinoom

5.3.5.4 Bifosfonaten in de behandeling van botmetastasen

6. Genetische screening voor borst en/of ovariumcarcinoom

7. Follow-up

1. Inleiding

Dit hoofdstuk van het oncologisch handboek beschrijft de behandeling van alle carcinomen (in situ en invasief) van de borst. Phylloides tumoren en sarcomen van de borst volgen hetzelfde diagnostische traject, maar worden volgens specifieke richtlijnen behandeld.

Voor de behandeling van lymfomen van de borst wordt verwezen naar het hoofdstuk hematologie-lymfomen.

Bij aanmelding van een nieuwe patiënte wordt er gestreefd om deze binnen de 24 uur op raadpleging te zien. Voor een patiënten die niet rechtstreeks verwezen zijn naar een arts, maar naar de borstkliniek of spoedopname is er een wachtlijst naar welke oncologisch chirurg of gynaecoloog met bijzondere bekwaming in de oncologie zij kunnen verwezen worden.

2. Diagnostiek

De diagnostiek berust op tripel diagnostiek, nl. klinische evaluatie en registratie, beeldvorming en (cyto)histopathologie.

Alle patiënten kunnen binnen de 48 uur terecht voor beeldvorming en punctie, bij voorkeur <24 uur (80%). Indien de punctie is verricht vóór 13 uur, zijn de anatomopathologische resultaten bekend de volgende werkdag.

a) Onderzoek van een palpabel letsel

Screeningsonderzoek positief of twijfel:

1. Klinische evaluatie en registratie
2. Beeldvorming
 - diagnostische bilaterale mammografie
 - echografie van de borst en aanpalende klierstations
 - NMR (indicaties zie opmerkingen)
3. (Cyto)histopathologie:
 - Cysten: eventueel FNAC (= Fine Needle Aspiration Cytology) indien bloederig
 - Intracystische vegetaties: diagnostische excisiebiopsie
 - Vast weefsel: *FNAC en/of CNB (= Core Needle biopsie) bij voorkeur onder echogeleide
*FNAC of CNB van verdachte okselklieren op echografie

Bij positieve of discordante resultaten : multidisciplinaire bespreking van de behandelingsstrategie. Indien negatief resultaat: normale opvolging van het benigne letsel. Screening na aanbevolen interval.

b) Onderzoek van een niet-palpabel letsel

Screeningsonderzoek positief of twijfel:

1. Klinische evaluatie en registratie
2. Beeldvorming
 - aanvullende diagnostische mammografie
 - strikt profiel
 - vergrotingsopname

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- echografie van de borst en aanpalende klierstations
 - NMR (indicaties zie opmerkingen)
3. Histopathologie:
- echogelegeide of stereotactische biopsie (CNB of mammofoon biopsie) bij:
 - microcalcificaties
 - echografisch niet bereikbaar
 - architecturale distorties
 - echografisch zichtbare solide nodule

Indien positief of discordante resultaten volgt een multidisciplinaire bespreking voor de behandelingsstrategie.

Indien negatief resultaat: normale opvolging van het benigne letsel. Screening na aanbevolen interval.

c) Indicaties voor NMR van de borsten

- Bij een uitgebreid carcinoom, ter uitsluiting van multifocaliteit en/of bilateraliteit
- Mammografisch densus borstweefsel
- Bepaling respons bij neoadjuvante chemotherapie
- Niet interpreteerbare mammografie na borstchirurgie
- Okselmetastasen zonder gekende primaire tumor.
- Ziekte van Paget van de tepel en op mammografie, echografie en klinisch onderzoek geen primaire tumor gevonden
- Evaluatie van patiënten met borstimplantaten
- Screening hoog risicopatiënten
- Follow-up BRCA 1 en 2 patiënten
- Bij lobulaire mammacarcinomen

d) Screening naar metastasen

- RX thorax F&P met bij twijfel een CT longen
 - totaal skeletscan
 - echografie lever of CT abdomen
- algemeen bloedonderzoek (sedimentatie, PBO, leverfunctie en nierfunctieparameters, Calcium, Fosfor, Alkalische Fosfatase) en CA 15.3

e) Puncties

- Tumor borst: Een tru-cut biopt (CNB) onder echogelegeide wordt verkozen boven FNAC
- Okselklier: verdachte okselklier kan gepuncteerd worden met FNAC of Tru-cut (CNB) onder echo
- Indicaties voor stereotactische mammofoonbiopsie:
 - suspecte microcalcificaties zonder echografisch correlaat
 - verdachte opaciteit of distorsie zonder echografisch correlaat

3. Anatomopathologische classificatie

- Grootte van de tumor (maximale tumor - diameter).
- Grootte van de resectie en/of gewicht van de resectie.
- Histologisch subtype.
- Histopathologische gradering.
- Beschrijving van aan- of afwezigheid van lymfovasculaire invasie.
- Sampling van het borstweefsel op zoek naar extensieve intraductcel componente (EIC) of extensief intraductaal carcinoma in situ.
- Beschrijving van alle geïknte sneeranden inclusief de afstand van de tumor tot de huid en de relatie van de snijranden ten opzichte van de tumor.
- Status van de axilla:
 - het aantal gevonden en onderzochte klieren in operatiespecimen
 - omschrijving van de lokalisatie van alle gevonden axillaire klieren (level I, II, III:hoog/midden/laag)
 - aantal positieve klieren met beschrijving van de invasie van het kapsel en de grootte
- Expressie van oestrogen- en progesteronreceptoren in de primaire tumor via immunohistochemische weg in procent van het aantal tumorcellen, evenals de Allred score.
- Expressie van her2neu oncogen en ISH test.
- Vermelden van de Ki 67 proliferatiefactor in percentage.

4. Staging TNM classificatie (7th edition)

<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/healthprofessional/page3>

Referentie

- Aebi . et al, Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011

5. Behandeling

5.1 Borstchirurgie

De heekundige behandeling van een mammacarcinoom omvat een ablatieve oncologische fase al dan niet gecombineerd met een reconstructieve fase. In principe dient de mogelijkheid van een reconstructieve heekundige behandeling telkens te worden besproken met de patiënt.. Die combinatie noemt men oncoplastische heekunde.

5.1.1 Borstsparende chirurgie

Borstsparende chirurgie is mogelijk wanneer

- de tumor kleiner is of gelijk aan 5 cm,
- de verhouding van de tumorgrootte tot het borstvolume gunstig is,
- de tumor unicentrisch is,

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- geen uitgebreide DCIS-componente aanwezig is,
- de snijranden van het tumorectomie specimen vrij zijn; dit wil zeggen: “No ink on Tumor” of geen inkt die reikt tot aan de rand van de tumor,
- correcte cosmesis mogelijk is,
- wens van patiënte,
- patiënte akkoord gaat met een aanvullende radiotherapeutische behandeling.

Opmerkingen

1. De tumor wordt peroperatoir steeds georiënteerd met hechtingen of clips.
2. Clips worden geplaatst in de tumorectomieholte
3. Het is absoluut noodzakelijk om bij chirurgie vrije snijranden te hebben : geen inkt op de tumor bij invasieve letsel en bij DCIS minimaal 2 mm
4. Bij positieve snijranden is er steeds een heringreep nodig !

5.1.2 Borstamputatie

Een borstamputatie is geïndiceerd bij:

- Mastitis carcinomatosa.
- Mammacarcinoom bij bewezen BRCA 1 of 2 patiënt.
- Tumor groter dan 5 cm en de patiënt niet in aanmerking komt voor een neoadjuvante therapie (hormono- of chemotherapie).
- Onvoldoende reductie onder neoadjuvante therapie
- Multicentriciteit
- Uitgebreide DCIS
- Ingenomen snijranden waarbij een borstparende recoupe technisch of esthetisch niet mogelijk is
- Wens van de patiënt
- Een carcinoom bij een man
- Ipsilateraal recidief
- Contra-indicaties voor aanvullende radiotherapie of bij weigering van radiotherapie.

Opmerking

Bij een borstamputatie wordt steeds de mogelijkheid van een reconstructie uitvoerig besproken. Een gelijktijdige reconstructie kan overwogen worden, indien er geen indicatie is voor een adjuvante radiotherapie. Zo er een indicatie is voor radiotherapie, dient patiënte geïnformeerd te worden, dat er bij een gelijktijdige reconstructie meer risico is op complicaties (oa vetnecrose, vertraagde wondheling) met een minder goed esthetisch resultaat tot gevolg. In dergelijk geval gaat onze voorkeur uit naar een reconstructie in een 2 de tijd na het beëindigen van de radiotherapie.

5.1.3 Sentinelklier biopsie

Doel van het onderzoek

Simulering van het patroon van lymfogene metastasering vanuit een bepaalde tumor ('lymphatic mapping') en localisatie van de lymfeklier waarnaar de tumor als eerste draineert, de zgn. sentinel nodus of sentinelklier of schildwachtklier. Dit laat toe de okselklieruitruiming als puur diagnostische ingreep in de meerderheid van de gevallen te verlaten.

Principe

Na injectie van Technetium-nanocolloid rond een tumor of retro areolair, wordt deze tracer op basis van zijn afmeting preferentieel door de lymfatische vaten afgevoerd (zoals een lymfogene metastasering), gecapteerd door macrofagen in de lymfeknopen. Daarbij kan, door het dynamisch volgen van dit proces met de gammacamera, de eerste zichtbare lymfeklier als sentinelklier worden vastgelegd. De plaats hiervan wordt op de huid gemarkeerd. Vervolgens wordt deze lymfeklier preoperatief met behulp van een penvormige, handgehouden gammaprobe opgespoord en selectief verwijderd.

Preoperatief kan ook juist na de inductie peritumoraal of retro-areolomammolonaal 2cc patent blauw of methyleenblauw worden ingespoten, de zogezegde 'blue dye' techniek ter kleuring van de sentinelklier(en).

Praktisch

Toedieningswijze

4 depots peritumoraal of retro areolair (bij multifocaliteit of niet palpabele letsels) verdeeld met zo min mogelijk aanprikken.

Inspuitplaats 5 min. goed masseren (= meer kneden dan wrijven)!

Benodigdheden

radiofarmacon nl. 2mCi Nanocoll in 2ml of in 5ml spuit.

Markeerbron of penmarker (⁵⁷Co), niet uitwasbare inkt (Fuchsine zilvernitraat).

Uitvoering onderzoek

Benodigdheden

Camera's: GE, ADAC, PHILIPS

Collimatoren: low energy

Type scan: dynamisch + planar + SPECT-CT

Uitvoering

Dynamische opnamen: 32 beelden van 60 sec.

Gevolgd door planar beelden: 2 beelden (ant en lat) van 5 min.

De plaats van de sentinelklier wordt met een niet-uitwisbaar (fuchsine) product als herkenningspunt aangeduid.

Als geen sentinel klier zichtbaar is, wordt een SPECT-CT uitgevoerd.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

Als op de laattijdige beelden nog geen sentinel klier zichtbaar is, kan een tweede dosis ingespoten worden.

Dynamische en planar opnamen worden opnieuw opgenomen.

Indicaties

Alle borsttumoren waarbij onder echogeleide punctie geen metastasen konden aangetoond worden in de klierregio's (klinisch stadium cN0). Routinematig dient steeds een echografie van de klierregio's te gebeuren.

- T1 - T 2 tumoren.
- Multifocale of Multicentrische tumoren.
- Zwangerschap : gebruik van patent blauw absoluut tegen aangewezen, gezien het risico op een letale anafylactische shock.
- Vroegere borstchirurgie.
- Vroegere mantelkapRT na Hodgkin lymfoom.
- Voor de opstart van inductiechemotherapie.
- Bij DCIS : ENKEL bij
 - Indicatie tot mastectomie
 - Sterk vermoeden van invasief letsel op naaldbiopsie.
 - Hooggradig DCIS \geq 5 cm.

Contraindicaties

1. Allergie aan blue dye of radioactieve tracer
2. Mastitis carcinomatosa
3. Histologisch bewezen positieve okselklieren
4. Vroegere okselchirurgie
5. T 3 en T 4 Mammacarcinoom
6. Vroegere Radiotherapie van de borst

Bijkomende overwegingen: (a. overweging, b. aanbeveling vanuit Sint-Lucas borstkliniek, c. niveau van bewijs (goed, beperkt, onvoldoende))

1. Grote tumoren (> 5 cm diameter : T3)
 - a. De ervaring met grote tumoren is beperkt, daar dergelijke tumoren uitgesloten werden in de eerste studies over de sentinelklierbiopsie (SNB). 30 % van deze patiënten hebben echter geen okselklier aantasting. De ASCO guidelines (2005) besluiten dat er onvoldoende data zijn, om het gebruik aan te raden bij grote tumoren (T3 of T4).
 - b. Niet aanbevolen.
 - c. Beperkt.
2. Multifocale of multicentrische tumoren:
 - a. Bij deze tumoren is een peritumorale injectie natuurlijk niet mogelijk. Retro areolaire injecties tonen zowel wat betreft identificatie ratio's en vals negatieven

perfect aanvaarbare resultaten. Wel betreffen het opnieuw kleinere reeksen met een beperkte follow up.

- b. Aanbevolen
- c. Beperkt

3. Mammaria interna klierketen:

- a. Bij het uitvoeren van een sentinel node procedure kleurt soms een mammaria interna klier. De juiste waarde hiervan is nog maar matig onderzocht. Uit historische reeksen weten we dat de chirurgische resectie van alle klieren geen survival voordeel biedt en dat onbehandelde geïnvadeerde klieren zelden lijden tot een lokaal recidief. Met de opkomst van betere en efficiëntere adjuvante therapie kan de mammaria interna klierstatus toch op 2 verschillende manieren tot een verandering van therapie leiden. In geval van een ingenomen klier kan de mammaria interna regio bestraald worden. Naar analogie met de locale behandeling van de borst kan het voorkomen van een lokaal recidief in de klierketen mogelijk leiden tot een langere survival. Indien de mammaria klier de enige aangetaste klier is, kan dit leiden tot een verandering van de adjuvante systemische behandeling.
- b. Indien een sentinel aanwezig is in de mammaria interna klierketen (evenveel of meer radioactieve counts in verhouding tot de sentinelklier in de oksel) zal gepoogd worden deze te reseceren indien dit mogelijk is met beperkte morbiditeit (cave vaten indien men nog een diepe reconstructie plant, liefst via zelfde incisie). Ook de axillaire sentinel node dient natuurlijk gepreleveerd te worden. Indien enkel de mammaria interna klier kleurt, is het waarschijnlijk beter om ook een standaard okselklieruitruiming uit te ruimen.
- c. Beperkt

4. Vroegere borstchirurgie (status na biopsie, augmentatieplastie, ptose correctie, ...):

- a. Algemeen denkt men dat indien de lymfebanen nog patent zijn een sentinel node steeds mogelijk is. Wel is er een duidelijk verminderde slaagkans en meer kans op een extra axillaire sentinel klier. Op basis van alle beschikbare data, de toenemende klinische ervaring en in overeenkomst met het "ASCO Expert Panel" is een voorafgaande diagnostische excisiebiopsie geen contra indicatie voor SNB. Wel kleine reeksen en beperkte follow-up.
- b. Aanbevolen, de injectie van radiocolloid of patent blauw dient lateraal te gebeuren van de biopsieholte. Injectie rechtstreeks in de biopsieholte dient te worden vermeden: deze kan spilling veroorzaken en een minder accurate "lymphatic mapping"..
- c. Beperkt

5. Vroegere okselchirurgie (vroegere sentinel node biopsie of okselklieruitruiming):

- a. Indien geen uitgesproken lymfoedeem aanwezig is in de arm, zijn de lymfebanen waarschijnlijk hersteld. Retrospectieve studies tonen aan de SNB in een hoog percentage mislukt (tot 25%).
- b. We bevelen dit niet aan.

- c. Beperkt

5. Vroegere Radiotherapie :

- a. De lymfedrainage van de borst wordt mogelijks gewijzigd door de radiotherapie van de borst of klierstreken. Dit kan gevolgen hebben voor de “lymfatic mapping”. Studies tonen dat de sentineklieprocedure betrouwbaar is na mantelkap radiotherapie voor Hodgkin’s lymfoma. In dergelijk geval gebeurt het frequenter, dat men geen sentineklie terugvindt of vindt men de sentineklie buiten de axilla.
- b. SNB kan na mantelkap radiotherapie. Bij een recidief mammacarcinoom na borstsparende heelkunde zijn de gegevens momenteel te beperkt om dit aan te bevelen.
- c. Beperkt.

6. Zwangerschap en lactatie:

- a. Het toedienen van het radiocolloid is volledig veilig voor de baby. De radioactieve dosis is zeer laag en rapporten wijzen op een mooi slagingspercentage tijdens de zwangerschap. Bij lactatie is er wel passage. Er is weinig geweten over veranderde fysiologie van de borst tijdens de lactatie en de impact op de sn procedure. Er zijn slechts beperkte reeksen echter met goede resultaten. Het gebruik van blue dye (patent blauw) tijdens de zwangerschap wordt absoluut afgeraden, wegens een verhoogd risico op ernstige en mogelijks fatale allergische reacties bij de patiënt.
- b. Aanbevolen
- c. Beperkt

7. DCIS:

- a. In puur DCIS is een sn procedure natuurlijk niet nodig. In 10 tot 29% van de gevallen is er in het definitieve stuk toch een invasieve component aanwezig (sampling error bij biopsie). Een SNB heeft ook een (beperkte) morbiditeit, het nutteloos uitvoeren van die procedure dient dan ook vermeden te worden. Indien bij een exciebiopsie toch nog een onverwacht invasief letsel wordt vastgesteld, kan in een 2^{de} tijd nog een SNB uitgevoerd worden.
- b. Een sentinel node procedure is geïndiceerd bij :
 - Indicatie voor mastectomie
 - Vermoeden van invasie op naaldbiopten (CNB).
 - slecht gedifferentieerd DCIS (gr III, comedonecrose) **EN** groter dan 5 cm.
- c. Beperkt

8. Neoadjuvante chemotherapie:

- a. Volgende overwegingen spelen een rol bij de terughoudendheid voor sentinel node procedures bij neoadjuvante chemotherapie. De tumor kan regresseren in de sentinel node maar niet in andere klieren. Chemotherapie kan misschien de

fysiologie van de lymfebanen veranderen. Het is ook onduidelijk of er voordeel is om een negatief geworden oksel uit te ruimen. Opnieuw kleine reeksen en beperkte follow-up. Recente studies tonen dat neoadjuvante therapie geen contra-indicatie meer is voor een sn procedure.

- b. Aanbevolen om sn procedure uit te voeren voor de chemotherapie als stagingonderzoek bij klinisch negatieve oksels.
- c. Beperkt

9. DIEP flap en andere reconstructies:

- a. Waarschijnlijk is het beter om geen sn procedures uit te voeren tijdens reconstructies. De onduidelijkheid over de okselstatus maakt soms moeilijke heroperaties noodzakelijk. De definitieve adjuvante behandeling is niet duidelijk zonder definitief anatomo-pathologisch onderzoek op de sentinelklier. Tevens kan bij de minste complicatie de adjuvante behandeling lang uitgesteld moeten worden. Waarschijnlijk kan de patiënte bewuster kiezen voor een reconstructie als ze over alle informatie beschikt. De logistiek van een sentinel node procedure gecombineerd met een reconstructie is ook veel zwaarder (geen operaties mogelijk op maandag, lange wachttijden alvorens te starten met operatie etc..). Een positieve okselklier is een indicatie voor adjuvante radiotherapie. Gezien de hogere kans op complicaties (vetnecrosis, minder goed esthetisch resultaat,...) zijn we eerder terughoudend om in dergelijke gevallen een onmiddellijke reconstructie te doen.
- b. Aanbevolen om de sentinel procedure los te koppelen van de flap reconstructie en deze enkele dagen vroeger te doen. Na definitief histologisch onderzoek van de sentinelklier wordt het verder beleid bepaald.
- c. Beperkt

10. Preventieve mastectomie:

- a. Geen indicaties gezien kleine kans om invasieve letsels te vinden. Alvorens een preventieve mastectomie uit te voeren bij BRCA patiënten, dient wel een MR mammo te gebeuren om geen occulte tumoren te missen.
- b. Niet aanbevolen
- c. Goed

11. Leeftijd en BMI:

- a. Hoge leeftijd en BMI verlagen de slaagkans voor een sn procedure maar geven vergelijkbaar vals negatieven.
- b. Aanbevolen
- c. Goed

12. Man:

- a. Veel minder goede reeksen en gegevens maar in principe geen verschil met sn procedure bij vrouwen
- b. Aanbevolen
- c. Goed

5.1.4 Okselklierdissectie

Indicaties voor een volledige okselklierdissectie:

- **Pre**-operatief histologisch bewezen positieve okselklieren
- Mastitis carcinomatosa
- T 3 en T 4 Tumoren
- Antecedenten van radiotherapie van de ipsilaterale borst.
- Antecedenten van axilla- chirurgie ipsilateraal.

- **Per** –operatief **positieve sentinelklier** (macro- of micrometastase): onmiddellijke okselklieruitruiming tijdens dezelfde ingreep. Het rationele hier is dat het voor de anatomo-patholoog soms zeer moeilijk is om peroperatoir het verschil te maken tussen een micro- en macrometastase. Daarnaast is het ook duidelijk aangetoond, dat als men tijdens de ingreep een micrometastase diagnosticeert het risico groter is op tumorale invasie van de niet sentinelklieren

- **Post**- operatief **positieve sentinelklier** (macro- of micrometastase): een okselklieruitruiming kan achterwege gelaten worden bij volgende patiënten :
 - Patiënt met belangrijke comorbiditeiten (hoogbejaarde frêle patiënten)
 - Borsttumor met **alle** volgende kenmerken :
 - Maximaal 2 aangetaste sentinelklieren.
 - Adjuvante radiotherapie gepland
 - Tumor ≤ 3 cm
 - Gr I of II tumor.
 - Unifocaal
 - Geen lymfovasculaire invasie.
 - De extra informatie van een okselklieruitruiming beïnvloedt de adjuvante nabehandeling niet.

Opmerkingen

- De nervus thoracicus longus en de nervus thoracodorsalis moeten intact blijven
- Een volledige okselklierdissectie moet gemiddeld 10 klieren bevatten
- Bij neoadjuvante chemotherapie wordt klinisch en echografisch een evaluatie van de oksel gemaakt.

Een verdachte klier wordt gepuncteerd met een FNAC of Tru-cut.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

Indien na de evaluatie de oksel niet ingenomen schijnt te zijn wordt voor de start van de neoadjuvante chemo een sentinelklierprocedure uitgevoerd. De volledige okselklierdissectie gebeurt na de chemotherapie samen met de borstampuatie of tumorectomie, indien de sentinelklier preoperatief positief was

5.1.5. Inoperabel borstcarcinoom

Elke T4- acd -tumor.

Tru-cut biopt voor histologie met bepalen van de receptoren.

Contra-indicatie voor primaire chirurgie, primair moet chemotherapie en/of hormonale therapie en/of radiotherapie gegeven worden.

Meestal kan dit gevolgd worden door een mastectomie met volledige okselklierdissectie bij goede respons en afwezigheid van metastasen.

Kleine T4b kan primair behandeld worden met amputatie of borstsparende heekunde met sentineltechniek.

5.1.6 Chirurgische behandeling van een lokaal recidief

Doel

Lokale heekunde eventueel gevolgd door bestraling zo patiënte voorheen nog niet bestraald werd teneinde een optimale lokale controle te bekomen.

Techniek

- lokaal recidief na borstsparende chirurgie: mastectomie
- lokaal recidief na mastectomie: uitgebreide thoraxwandresectie eventueel met plaatsen flap + uitwendige bestraling

5.1.7 Chirurgische behandeling van regionaal recidief = klierrecidief

In geselecteerde gevallen en steeds na voorafgaand overleg op het MOC.

- okselrecidief: repeat okselklierdissectie +/- radiotherapie
- infra of supraclaviculair klierrecidief: resectie +/- radiotherapie
- mamma internaklier recidief: eventueel thoracoscopische resectie +/- radiotherapie

5.1.8. Chirurgische behandeling van metastasen

In geselecteerde gevallen en steeds na voorafgaand overleg op het MOC.

Resectie mogelijk bij solitaire long-, lever-, en herstenmetastasen.

5.1.9 Chirurgische behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom

Vroeger

Palliatief – slechts heekunde bij lokale complicaties (bloeding, infectie, ...) : mastectomie simplex “de propreté” .

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

Nu

In geselecteerde gevallen (bvb borsttumor groeit, meta's blijven stabiel of regresseren):
borstsparende ingreep of mastectomie +/- okselklieruitruiming voor een optimale lokale controle.

5.1.10 Carcinoma in situ

TABEL VAN NUYS INDEX

Pathologische classificatie score

- Score 1: nucleaire graad is niet hooggradig, geen comedonecrose
- Score 2: nucleaire graad is niet hooggradig, met comedonecrose
- Score 3: nucleaire graad is hooggradig, met comedonecrose

Resectie marge score

- Score 1: tumorvrije marge \geq 10 mm
- Score 2: tumorvrije marge 1 tot 9 mm
- Score 3: tumorvrije marge $<$ 1 mm

Afmetingen score

- Score 1: diameter tumor \leq 15 mm
- Score 2: diameter tumor 16 tot 40 mm
- Score 3: diameter tumor \geq 41 mm

VNPI (Van Nuys Prognostic Index)= pathologische classificatie score +
resectiemarge score + afmetingen score

VNPI = 3 of 4: gering risico voor lokaal recidief

VNPI = 5,6 of 7: matig risico voor lokaal recidief

VNPI = 8 of 9: hoog risico voor lokaal recidief

Behandeling

- Segmentectomie na (harpoen)reperage, gevolgd door radiotherapie (50 Gy)
- mammectomie
 - o bij multifocaliteit
 - o ingenomen snijranden, waar geen bijkomende recoupe mogelijk is
 - o letsel groter dan 5 cm.

Opmerking

- Een sentinel node procedure bij DCIS is enkel geïndiceerd bij:
 - o indicatie voor mastectomie
 - o vermoeden van invasie op naaldbiopten (CNB).
 - o slecht gedifferentieerd DCIS (gr III, comedonecrose) **EN** groter dan 5 cm
- Bij een borstsparende ingreep moeten de snijranden minmaal 2 mm bedragen.
- Bij een VNPI van 3 of 4 kan in geselecteerde gevallen overwogen worden om geen adjuvante radiotherapie toe te dienen.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

5.1.11 Borstreconstructie

Inleiding

Dit moet steeds in beschouwing worden genomen bij de behandeling van patiënten met borstkanker. Motivatie en wens van de patiënt zijn de hoofdindicaties voor een borstreconstructie. Primaire reconstructie dient steeds besproken te worden met de patiënte bij mastectomie. Als er geen indicatie is voor nabestraling kan de reconstructie in dezelfde operatietijd gebeuren. Zo er een indicatie is voor nabestraling (tumoren groter dan 5 cm, ingenomen okselklieren, mastitis carcinomatosa) gaat de voorkeur uit naar een reconstructie in een 2^{de} tijd na het beëindigen van de nabehandeling.

Borstreconstructie kan het gevoel van mutilatie na mastectomie of conservatieve behandeling verlichten, i.e. asymmetrie of fibrotische borst.

Tijdstip van borstreconstructie

1. Onmiddellijke of primaire reconstructie

- Bij stadium I tumoren (pT1 pN0 , pT2pN0 tumoren) kan borstreconstructie gecombineerd worden onmiddellijk na gemodificeerde radicale mastectomie, huidsparende of areola-sparende mastectomie. In die gevallen is een adjuvante radiotherapie niet nodig. Dit interfereert meestal niet of stelt adjuvante chemotherapie niet uit, tenzij er complicaties ontstaan. Indien er toch complicaties ontstaan, is het meestal nodig de adjuvante chemotherapie uit te stellen tot de wonde is genezen.
- Bij borstsparende heilkunde is het veilig 2 tot 4 dagen te wachten tot de definitieve snijvlakken vrij zijn. Indien nodig gebeurt daarna de eventuele reconstructie.

2. Laattijdige of secundaire reconstructie

Indicatie

Elke patiënt met een rustige oncologische follow-up of bij patiënten, waar een adjuvante radiotherapie nodig is.

Tijdstip

Meer dan 6 maanden na de laatste chemo- of radiotherapie. Keuze van de techniek is dezelfde als de primaire reconstructie.

Keuze van techniek ter reconstructie van de borst

De meeste reconstructies houden het gebruik van implantaten in of transfer van autoloog weefsel. Het doel van de borstreconstructie is de symmetrie met de contralaterale borst. Indien onvoldoende symmetrie wordt bereikt dan is chirurgie aan de contralaterale borst noodzakelijk (augmentatie, reductie, mastopexie, enz.), dit ongeveer 6 maanden na de reconstructie.

De keuze van reconstructie hangt af van:

Oncologische overwegingen.

Staging.

Tumor graad.

Geplande radiotherapie.

Toestand van de geopereerde borst.

Littekens.

Pectoralis spier.

De wens van de patiënt betreffende de contralaterale borst.

Reductie

Augmentatie

Mastopexie

Profylactische mastectomie.

Dikwijls gewoon afwachten.

Vaardigheid van de plastisch chirurg.

Gebruik van implantaten

De meest gebruikte implantaten (prothese, expanders en permanent expanders) zijn opgebouwd uit een siliconen omhulsel gevuld met siliconen gel of fysiologisch water en worden onder de pectoralis spier geplaatst.

Met tissue expanders voert men een borstreconstructie uit zonder flappen op afstand te nemen.

Expanders doen de overgebleven pectoralis spier en huid uitzetten en moeten 3 tot 6 maanden later worden vervangen door een definitief implantaat.

Permanent expandable implants maken een tweede interventie overbodig.

Bij borstexpanders met een getextureerd oppervlak komt minder kapselcontractuur voor en kan post-operatief het volume worden aangepast.

Borstreconstructie met implantaten is een makkelijke en korte chirurgische procedure met weinig peri-operatieve complicaties zonder bijkomende littekens op mogelijke donorplaatsen. Zelfs in de meest positieve rapporten zijn kapselcontractuur en lekken of scheuren van prothesen de meest voorkomende problemen. Deze complicaties en de beperkte levensduur van implantaten maken het plaatsen van prothesen een suboptimale keuze, vooral bij jongere vrouwen.

Er is geen wetenschappelijk bewijs om de associatie tussen siliconen implantaten en een verhoogd risico op auto-immuun ziekte te ondersteunen.

Alle grote demografische studies tonen aan dat er geen verband is tussen siliconen implantaten en borstkanker.

Recente studies geven aan dat herhaalde revisies van implantaten op lange termijn hogere kosten met zich meebrengen voor zowel de patiënt als voor de ziekteverzekering.

Een natuurlijk aanvoelende reconstructie is moeilijk te bekomen met implantaten, vooral bij grotere borsten, hoofdzakelijk door een gebrek aan een zekere vorm van ptose.

Indicaties voor borstreconstructies met implantaten

- Kleine niet bestraalde borsten.
- Vrouwen die geen bijkomende littekens willen.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Vrouwen die omwille van een slechte algemene conditie geen langdurige chirurgie kunnen of willen ondergaan
- Vrouwen met beperkte levensverwachting (hoge leeftijd en slechte prognose).

Opgelet

Bij patiënten bij wie radiotherapie op de thorax wordt vereist, leidt een reconstructie met implantaten tot slechte resultaten en een hoog complicatiecijfer:

Radiotherapie geeft hoger risico op falen van de reconstructie en kapselcontractuur. Het plaatsen van een prothese of expander in een bestraalde zone kan zeer moeilijk zijn omwille van fibrosis.

Een bestraalde thorax is relatief inflexibel en komt minder voor tissue expansion in aanmerking.

Gebruik van Autoloog weefsel

Ondanks de verhoogde chirurgische complexiteit, wordt autoloog weefsel verkozen voor borstreconstructie:

Vermijdt complicaties eigen aan implantaten. Minder ingrepen en minder latere revisies.

Autologe methoden bieden een bredere waaier aan zacht, warm en plooibare weefsels die de normale anatomie meer accuraat nabootsen.

Het langdurige karakter van de resultaten en het feit dat ptose en de inframammair plooi beter zijn gedefinieerd, leidt tot betere cosmetische resultaten en daardoor hogere tevredenheid van de patiënt.

De mogelijkheid om huid toe te voegen aan een strak mastectomie litteken, is een uniek gegeven dat overstrekking van de huid met subcutane expanders, voorkomt.

Misvormingen na mastectomie, bv. na radicale mastectomie, depressies en contour onregelmatigheden kunnen gecorrigeerd worden met aanvullend weefsel of een autologe flap.

Biedt een aanvaardbare oplossing voor partiële mastectomieën, die moeilijk op te vangen zijn met implantaten.

Opgelet

Autoloog weefsel krijgt de voorkeur indien adjuvante chemo- en radiotherapie worden verwacht.

Reconstructie van tepel en tepelhof

Wordt uitgevoerd ongeveer 6 maand na de borstreconstructie wanneer voldoende symmetrie werd bereikt.

5.1.12 Antibiotica profylaxis

Ingrepen op de borst zonder bijkomende risicofactoren: geen antibiotica profylaxis!

Indicatie

Ingrepen op de borst met bijkomende risicofactoren

- In bestraald gebied
- Chemotherapie < 6 weken geleden
- Immunosuppressieve medicatie
- Heringreep binnen de 48u voor bloeding
- Gebruik van implantaten (plaatsen van poortje, prothesen , ..)

Welk product toedienen

Cefazoline 2 g.

Duur van de profylaxe

Een unieke dosis volstaat.

5.1.13 Tromboseprofylaxis bij borstchirurgie

Alle borstchirurgen zijn van oordeel dat maligne borstchirurgie ingrepen zijn met een laag trombose risico (bvb tumorectomie met sentinelklierprocedure) tot matig tromboserisico (bvb mastectomie met okselklieruitruiming). Sommige van die ingrepen gebeuren via een ééndagshospitalisatie, in de andere gevallen worden de patiënten zeer snel (< 24 uur) gemobiliseerd. Ook in de literatuur worden geen studies weerhouden die pleiten voor een systematische antistollingstherapie.

Er wordt dan ook bewust geopteerd om niet systematisch laag moleculaire gewichtsheparines (LMWH) op te starten. Systematische behandeling met LMWH verhoogt immers het risico op bloedingen bij borstchirurgie .

Behandeling met LMWH dient wel te worden overwogen, zo er extra risicofactoren worden weerhouden, zoals :

- Antecedenten van DVT of longembolen.
- Obesitas (BMI> 30).
- Verminderde mobiliteit gedurende minstens 3 dagen.
- (gekende) stollingsproblematiek.

5.2 Radiotherapie voor borstkanker

5.2.1 Gegevens nodig voor het starten

Kliniek

- nauwkeurige pretherapeutische anatomische, mammografische en klinische beschrijving van

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- het letsel liefst met een schets door de arts die patiënte preoperatief zag
- peroperatoir plaatsen van (vaat)clips voor het visualiseren van de tumor-resectie holte en een beschrijving van het aantal en de ligging ervan in het operatieverslag
- mammografie (noodzakelijk bij elke borstsparende ingreep en afwezigheid van vaatclips in het tumorbed) minstens in twee incidenties: vanuit cranio-caudale richting en vanuit schuine richting (axillaire of oblique richting) maar liefst drie incidenties per borst (cranio-caudale, axillaire en profielopnames).

Operatieverslag

Geïdentificeerd operatieverslag: beschrijving door de chirurg van ingreep en alle littekens

Anatomopathologisch verslag

- grootte van de tumor (maximale tumor - diameter)
- grootte van de resectie en/of gewicht van de resectie
- histologisch subtype
- histopathologische gradering
- beschrijving van aan- of afwezigheid van lymfovasculaire invasie
- sampling van het borstweefsel op zoek naar extensieve intraductcel -componente (EIC)
- beschrijving van alle sneeranden inclusief de afstand van de tumor tot de huid en de relatie van de snijranden ten opzichte van de tumor.
- status van de axilla:
 - het aantal gevonden en onderzochte klieren in operatiespecimen
 - omschrijving van de lokalisatie van alle gevonden axillaire klieren (level I II III: -hoog/midden/laag)
 - aantal positieve klieren met beschrijving van de invasie van het kapsel en de grootte
- Expressie van oestrogeen- en progesteronreceptoren in de primaire tumor via immunohistochemische weg in procent van het aantal tumorcellen.
- Expressie van her2neu oncogen en ISH test

Bij gecombineerde chemotherapeutische - radiotherapeutische behandeling

- Gedetailleerde beschrijving van de uitgevoerde of geplande behandeling
- De reactie (CR, PR, NC of PD, klinisch / NMR / mammo- / echo-grafisch / anatoomopathologisch) van de tumor op een neo-adjuverende/inductie chemotherapie
Voor opstart van neo-adjuvante chemotherapie worden eventueel vaatclips geplaatst in de periferie van de tumor om tumorbed bij goede reactie terug te vinden
- Sequentie: de radiotherapie wordt gegeven na het beëindigen van de chemotherapie

Bij gecombineerde hormonale — radiotherapeutische behandeling

Er zijn sporadisch rapporten (Bentzen 1996, Azria 2003) over een toename van complicaties bij het gelijktijdig toedienen van tamoxifen en bestraling thv de long en de huid. Deze retrospectieve

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

observaties werden echter nog niet bevestigd in een prospectieve studie en om die reden is het de standaard om bestraling en tamoxifen gelijktijdig toe te dienen.

5.2.2 Adjuverende radiotherapie op de borst na borstsparende behandeling

Indicaties

- alle invasieve en in situ tumoren die borstsparend zijn behandeld.

Doelvolumen, dosis en fractionatie

Alle borstsparende behandelde patiënten worden bestraald met als doelvolumen de volledige borst tot op het niveau van de ribben, via externe radiotherapie dmv $\geq 5/6$ MV fotonen. Standaard wordt een dosis van 50,00 Gy toegediend verdeeld over 25 sessies. De dagdosis bedraagt 2,00 Gy. Bij verhoogde kans op complicaties (volumineuze mammae, actieve auto-immuunziekte, ...) wordt de dagdosis verlaagd tot 1,8 Gy per fractie.

Een boostdosis voor invasieve tumoren van 10,00 of 16 Gy ter hoogte van het oorspronkelijk tumorbed (vaatclips of pretherapeutische mammografie is vereist) wordt toegediend via externe radiotherapie $\geq 5/6$ MV fotonen of electronen (bij oppervlakkig letsel en/of magere patiënte) verdeeld over 5 sessies.

Het boostvolumen is het tumorbed met een marge van 1,5 cm rond het tumorbed bij microscopisch volledige excisie of 3 cm bij incomplete excisie van extensive DCIS.

Indicaties voor gehyppofractioneerde radiotherapie

Alle patiënten met een:

- invasief mammacarcinoma
- pT1-2 pN0-1 cM0 R0
- waarbij geen klierbestraling geïndiceerd is
- waarbij geen onmiddellijke reconstructie uitgevoerd werd

"experimentele schema" van de START-B trial(ref):

40Gy/15fx/3w thv de volledige borst +/- boost van 10Gy/5fx/1w

Contra-indicaties

- Patiënten met een gemiddelde levensverwachting van minder dan 6 maand

5.2.3 Adjuverende radiotherapie op de thoraxwand of op de gereconstrueerde borst na mammectomie

Indicaties

- pT3-T4 tumoren of cT3-4 na neo-adjuvante chemotherapie
- \geq pN1a

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Ingenomen snijranden
- Na neoadjuvante chemotherapie bij FNAC- of sentinel-positieve lymfeklier
- Tumorgrootte 3-5cm, en minstens 1 van volgende kenmerken:
 - * Uitgebreide lymfovasculaire/perineurale invasie of vasculaire tumorembolen
 - *Triple negatief
 - * Jonger dan 40 jaar

Target, dosis en fractionatie

Het target volume is de geopereerde thoraxwand tot op het niveau van de ribben, via externe radiotherapie 5 of 6 MV fotonen tot een dosis van 50,00 Gy verdeeld over 25 sessies.

Er wordt de voorkeur gegeven aan een tangentiële bestralingstechniek met fotonen.

Indien geen klierbestraling geïndiceerd is komen patiënten in aanmerking voor hypofractionatie: 40Gy/15fx/3w

Bij moeilijke configuratie van de thorax (waardoor méér dan 3 cm longweefsel in de tangentiële bundel zou bestraald worden of de andere borst in het bestralingsveld komt te liggen) kan de thoraxwand via elektronen behandeld worden met dezelfde dosis.

5.2.4 Bestraling van de axilla en supraclaviculair (RNI= Regional Node Irradiation)

Target, dosis en fractionatie

Bestraling via externe radiotherapie 5 of 6 MV fotonen tot een dosis van 46,00 Gy verdeeld over 23 sessies van 2 Gy

Onderscheid maken tussen 3 regio's:

- Supraclaviculair
- Axillair:
 - o pN+ met "gross ECE",
 - o pN+(sn)
- Mammaria interna:
 - o pos. M.I. sentinel
 - o cT3-4 mediaal gelegen tumoren als pN+(axillair)

Indicatie

a. Patiënten die een okselklieruitruiming kregen

- steeds RNI:
 - Aangetaste klier in okseltop (level III)
 - macroscopische kapseldoorbraak (i.e. "gross" ECE)
 - kliermetastase = 2cm
 - cN2-3
 - # gereceerde Lnn < 4 zonder voorafgaande SNP
- # gereceerde Lnn: 4-9
RNI als = 2 Lnn aangetast zijn
- # gereceerde Lnn = 10

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

RNI als:

- = 3 Lnn aangetast, of
- 1-2 Lnn aangetast en minstens één van volgende:
 - LVI
 - Gr III
 - Ø tumor > 3cm
 - leeftijd < 40 jaar

b. Patiënten die een sentinelklierprocedure kregen (Veronesi, 2003)

Inschatting residuele aangetaste klieren: nomogram (MSKCC):

<http://nomograms.mskcc.org/Breast/BreastAdditionalNonSLNMetastasesPage.aspx>

- als kans <15%: geen RNI
- als kans ≥15% :RNI (SC+Ax)

Contra-indicatie

De klierstreken worden niet bestraald wanneer:

- duidelijk progressief lymfoedeem postoperatief gevonden wordt.
- bij belangrijk functioneel, professioneel risico voor de arm dient het risico afgewogen te worden en dit in samenspraak met patiënte.

Referenties

- Bentzen SM, Skoczylas JZ, Overgaard M, Overgaard J. Radiotherapy-related lung fibrosis enhanced by tamoxifen. J Natl Cancer Inst. 1996 Jul 3;88(13):918-22.
- Azria, D., Jeanneret Sozzi, W., Zouhair, A., Coucke, R, Kramar, A., Mirimanoff, R., Ozsahin, M., Potentiation of radiation-induced subcutaneous fibrosis by concomitant use of tamoxifen in adjuvant breast cancer, Poster presentation ECCO Copenhagen 2003, European Journal of Cancer, abstract book n° 427.
- Holland R, Hendriks J, Verbeek A, et al: Extent, distribution, and mammographic histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 335:519-522, 1990.
- Recht A: Selection of patients with early stage invasive breast cancer for treatment with conservative surgery and radiation therapy. Semin Oncol 23:19-30, 1996.
- Fisher B, Anderson S, Redmond CK, et al: Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. N Engl J Med 333:1456-1461, 1995.
- Perez CA, Taylor ME, Halverson K, et al: Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: A nonrandomized comparison. Int J Radiat Oncol Biol Phys 34:995-1007, 1996.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Holland R, Hendriks J, Verbeek A, et al: Extent, distribution, and mammographic histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. Lancet 335:519-522, 1990.
- Recht A, Connolly JL, Schnitt SJ, et al: The effect of young age on tumor recurrence in the treated breast after conservative surgery and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 14:3-10, 1988.
- De Naeyer B, De Meerleer G, Braems S, Vakaet L, Huys J. Collagen vascular diseases and radiation therapy: a critical review. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999 Jul 15;44(5):975-80.
- Whelan T, Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer NEJM, 362;6;513, 2010
- Recht A, Edge SB, Solin L, et al: Postmastectomy Radiotherapy: Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1539-69, 2001.
- Van Lancker M, Goor C, Sacre R, et al: Patterns of axillary lymph node metastasis in breast cancer. Am J Clin Oncol 18:267-272, 1995.
- Veronesi U, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. N Engl J Med. 2003 Aug 7;349(6):546-53.
- Bartelink et al, NEM 2001; 345:1378-87. Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy or without radiation.

5.3 Systemische therapie

5.3.1 Inleiding

Bij de keuze tussen anti-hormonale behandeling en chemotherapie wordt meer en meer rekening gehouden met de verschillende subtypes van borstkanker.

Aangezien de bepaling van de verschillende subtypes niet universeel beschikbaar is, wordt gebruik gemaakt van een klinisch hanteerbare benadering (zie hieronder Tabel 2 – Sankt Gallen 2011).

In functie van deze subtypes kan dan de keuze worden gemaakt tussen hormonale behandeling, chemotherapie of beiden (zie hieronder Tabel 3 - Sankt Gallen 2011).

Adjuvant Online is eveneens een gevalideerd hulpmiddel bij deze besluitvorming.

| Intrinsic Subtype (1) | Clinico-pathologic definition | Notes |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Luminal A | 'Luminal A' ER and/or PgR positive(76) HER2 negative (77) Ki-67 low (<14%)* | This cut-point for Ki-67 labelling index was established by comparison with PAM50 intrinsic subtyping (7). Local quality control of Ki-67 staining is important. |
| Luminal B** | 'Luminal B (HER2 negative)' ER and/or PgR positive HER2 negative Ki-67 high 'Luminal B (HER2 positive)' ER and/or PgR positive Any Ki-67 HER2 over-expressed or amplified | Genes indicative of higher proliferation are markers of poor prognosis in multiple genetic assays (78). If reliable Ki-67 measurement is not available, some alternative assessment of tumor proliferation such as grade may be used to distinguish between 'Luminal A' and 'Luminal B (HER2 negative)'. Both endocrine and anti-HER2 therapy may be indicated. |
| Erb-B2 overexpression | 'HER2 positive (non luminal)' HER2 over-expressed or amplified ER and PgR absent | |
| 'Basal-like' | 'Triple negative (ductal)' ER and PgR absent HER2 negative | Approximately 80% overlap between 'triple negative' and intrinsic 'basal-like' subtype but 'triple negative' also includes some special histological types such as (typical) medullary and adenoid cystic carcinoma with low risks of distant recurrence. Staining for basal keratins (79) although shown to aid selection of true basal-like tumors, is considered insufficiently reproducible for general use. |

*This cut-point is derived from comparison with gene array data as a prognostic factor [7]. Optimal cut-points in Ki-67 labelling index for prediction of efficacy of endocrine or cytotoxic therapy may vary.

**Some cases over-express both luminal and HER2 genes.

| Subtype* | Type of therapy | Notes on therapy |
|-------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 'Luminal A' | Endocrine therapy alone | Few require cytotoxics (e.g. high nodal status or other indicator of risk: see text). |
| 'Luminal B (HER2 negative)' | Endocrine ± cytotoxic therapy | Inclusion and type of cytotoxics may depend on level of endocrine receptor expression, perceived risk and patient preference. |
| 'Luminal B (HER2 positive)' | Cytotoxics + anti-HER2 + endocrine therapy | No data are available to support the omission of cytotoxics in this group. |
| 'HER2 positive (non luminal)' | Cytotoxics + anti-HER2 | Patients at very low risk (e.g. pT1a and node negative) may be observed without systemic adjuvant treatment. |
| 'Triple negative (ductal)' | Cytotoxics | |
| 'Special histological types'* | | |
| A. Endocrine responsive | Endocrine therapy | |
| B. Endocrine nonresponsive | Cytotoxics | Medullary and adenoid cystic carcinomas may not require any adjuvant cytotoxics (if node negative). |

*Special histological types: Endocrine responsive (cribriform, tubular, and mucinous); Endocrine nonresponsive (apocrine, medullary, adenoid cystic and metaplastic).

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

5.3.2. Endocriene therapie (laatste update 21/12/2016)

Dergelijke behandeling wordt niet opgestart bij negatieve oestrogeen – **en** progesterone receptoren (0% bij immunohistochemie) .

We onderscheiden de volgende risicogroepen :

- **Laag risico groep**
 - pT1 pN0 graad I – II , luminal A (= ER + , PgR + , Her 2 neu - , Ki67 < 20 %)
 - DCIS
- **Hoog risico groep**
 - ≥ pT 3 tumoren
 - ≥ 4 positieve okselklieren
 - Tumoren met min 2 risicofactoren :
 - Graad III
 - 1- 3 positieve klieren
 - T2 tumor.
 - Ki 67 ≥ 20 %
 - Her 2 positieve tumoren
 - Lymfo-vasculaire invasie
- **Intermediale risico groep**
 - Groep tussen laag en hoog risico.
 - Laag risico profiel, exclusief pT1 pN0 graad I-II tumoren
 - ER + , PgR + en Her 2 positieve tumoren pT1 pN0

5.3.2.1 Premenopausale patiënte

- **Laag risico groep**
 - pT1 pN0 graad I – II , luminal A (= ER + , PgR + , Her 2 neu - , Ki67 < 20 %)
 - DCIS

Tamoxifen 20 mg/d. gedurende **5 jaar** is de standaardbehandeling.

Die therapie halveert het risico op herval met ongeveer 50 % tijdens de 5 jaar durende behandeling en met ongeveer 1/3 tijdens de 5 daaropvolgende jaren (jaar 6 tem jaar 10). Die behandeling doet ook de borstkankermortaliteit dalen met ongeveer 1/3 gedurende de eerste 15 jaar .

- **Intermediale risico groep**
 - Laag risico profiel, exclusief pT1 pN0 graad I-II tumoren
 - ER + , PgR + en Her 2 positieve tumoren pT1 pN0

Tamoxifen 20 mg/d. gedurende **10 jaar** wordt aanbevolen .

Dergelijke 10 jaars behandeling zorgt voor een verdere daling van het risico op herval (extra winst ongeveer 25 %) evenals een verdere daling van het risico op borstkankersterfte. Die behandeling halveert ongeveer de borstkankermortaliteit tijdens de 2^{de} decade (jaar 11 – jaar 20).

Behandeling met tamoxifen verdubbelt het risico op longembolen. In de ATLAS studie was het risico op sterfte door longembolen ongeveer 0,2 % . Dit risico was gelijk voor de 5 jaar durende behandeling, als voor de 10 jaar durende behandeling.

Behandeling met Tamoxifen is tegenaangewezen bij patiënten met een verhoogd thrombogeen risico. Dergelijke patiënten dienen behandeld te worden met ovarieel suppressie en een aromatase inhibitor (zie hoog risico groep).

10 jaar Tamoxifen doet het risico op een endometriumcarcinoom stijgen tot 3.1 % in de ATLAS studie (sterfte risico 0,4%) , 5 jaar Tamoxifen zorgt voor een stijging van 1.6 % (sterfte risico 0,2%). Deze verhoogde incidentie wordt vooral gezien bij post-menopausale patiënten en is vrij beperkt bij pre-menopausale patiënten.

- **Hoog risico groep**
 - **≥ T 3 tumoren**
 - **≥ 4 positieve okselklieren**
 - **Tumoren met min 2 risicofactoren :**
 - **Graad III**
 - **1- 3 positieve klieren**
 - **T2 tumor.**
 - **Ki 67 ≥ 20 %**
 - **Her 2 positieve tumoren**
 - **Lymfo-vasculaire invasie**

Bij de hoog risicogroep dient een behandeling met chemotherapie steeds overwogen te worden. We onderscheiden volgende groepen :

- **Pte is pre-menopauzaal na chemotherapie of is jonger dan 40 jaar .**
 - 5 jaar ovarieel suppressie met Zoladex 3.6 mg (1 injectie om de 4 weken) + aromatase inhibitor gedurende 5 jaar.
 - Zo intolerant voor een aromatase inhibitor : 5 jaar ovarieel suppressie met Zoladex 3.6 mg (1 injectie om de 4 weken) + Tamoxifen gedurende 5 jaar.
 - Premenopauzaal definiëren we als volgt :
 - Pte menstrueert
 - Bij amenorrhoea : oestradiol waarde ≥ 30 ng / liter **of** FSH ≤ 25 IU/l.
- **Pte is post-menopauzaal na chemotherapie**
 - Postmenopauzaal definiëren we als volgt :
 - Pte vertoont amenorrhoea + FSH >25 IU / L + oestradiol < 30 ng /l
 - Opstarten Tamoxifen , hormonaal bilan opvolgen om de 2-3 maanden gedurende maximaal 8 maanden :
 - Zo oestradiol stijgt boven de 30 ng/l :opstarten Zoladex + aromataseinhibitor (Exemestane) of Tamoxifen (zie schema premenopauzale patiënten).
 - zo oestradiol < 30 ng/l na 8 maanden : Tamoxifen verder gedurende 2 à 3 jaar , dan switch overwegen naar Anastrozole of exemestane (zie volgend punt).

- **Pte neemt TAM sinds 2-3 jaar en werd ondertussen menopauzaal :**
 - o Switch naar Anastrozole 1 mg /dag of exemestane 25 mg /dag voor een totale behandeling van 5 jaar.

- **Pte neemt TAM reeds 5 jaar en werd ondertussen menopauzaal :**
 - o Zo klierpositief : verlengde therapie met letrozole 2.5 mg /dag gedurende 3 jaar
 - o Zo kliernegatief : nog 5 jaar TAM.

In de SOFT trial zien we met een behandeling met Exemestane + ovariële functie suppressie (OFS) versus 5 jaar Tamoxifen een absolute verbetering in de 5 jaars “ Breast Cancer Free Interval” (BCFI) van ongeveer 10 – 15 % , dit voor de hoog risicogroep die premenopauzaal blijft na chemotherapie. De 5 jaars BCFI winst met dergelijke behandeling voor de intermediate groep bedraagt ongeveer 5 % en is minimaal in de laag risicogroep.

In de TEXT trial zien we met een behandeling met Exemestane + ovariële functie suppressie (OFS) versus een behandeling met Tamoxifen + OFS een winst in de 5 jaars BCFI van ongeveer 5 -15 % voor de hoog risico groep. In de laag risicogroep wordt geen significant verschil gezien tussen de 2 behandelingen

Dergelijke behandeling zorgt wel voor ernstige bijwerkingen . In de TEXT trial schommelt het aantal ernstige bijwerkingen graad 3 & 4 rond de 30 % . Deze ernstige bijwerkingen zijn : warmteopwellingen, musculo-skeletale klachten en arteriële hypertensie. 50 % van de patiënten vermeldt depressieve klachten met een graad 3 tot 4 depressie in 4 % .
Andere klachten : vaginale droogte, verminderd libido, dyspareunie.

| | TAM + OFS | EXE + OFS |
|------------------------------|-----------|-----------|
| Osteoporosis | 6 % | 13 % |
| Vroegtijdig stoppen therapie | 11 % | 16 % |

In de groep EXE + OFS komen volgende klachten frequenter voor: fracturen, musculo-skeletale klachten, vaginale droogte, verminderd libido, dyspareunie.

In de groep TAM + OFS komen volgende klachten frequenter voor: thrombo-embolen, warmteopwellingen, overmatig zweten en endometriumcarcinoom.

Zo de klachten voor de patiënt onaanvaardbaar worden of de levenskwaliteit ernstig aantasten, dient de behandeling tijdig aangepast te worden, zoniet zal een belangrijk deel van de patiënten de behandeling vroegtijdig stop zetten!

Gezien de ernst van de bijwerkingen wordt dergelijke belastende behandeling enkel opgestart bij duidelijk hormonaal positieve tumoren :

- ER of PR receptoren ≥ 10 %
- Allred verhoudingscore > 2 (ASCO/CAP guidelines)

Volgend schema kan overwogen worden :

- eerst EXE + OFS
- zo te veel klachten switch naar TAM + OFS
- zo klachten persisteren : 10 jaar TAM

5.3.2.2 Postmenopauzale patiënte

- **Laag risico groep**
 - pT1 pN0 graad I – II , luminal A (= ER + , PgR + , Her 2 neu - , Ki67 < 20 %)
 - DCIS

Tamoxifen 20 mg/d. gedurende **5 jaar** is de standaardbehandeling.

- **Intermediate risico groep + hoog risicogroep**
 - 5jaar aromatase inhibitor: hierbij wordt rekening gehouden met de Belgische terugbetalingscriteria.
 - Andere mogelijke sequentiële schema's:
 - 2 tot 3 jaar Tamoxifen 20 mg /dag, gevolgd door 2 tot 3 jaar Aromatase inhibitor.
 - 2 tot 3 jaar Aromatase inhibitor, gevolgd door 2 tot 3 jaar Tamoxifen 20 mg /dag.
 - Bij niet tolerantie voor een AI: opstarten tamoxifen voor 10 jaar.
- **Pte nam reeds 5 jaar Tamoxifen**
 - Zo klier positief : verlengde therapie met letrozole 2.5 mg /dag gedurende 3 jaar
 - Zo klier negatief en intermediate / hoog risico : nog 5 jaar Tamoxifen : 20 mg / dag.

NB : Voor de “Belgische terugbetalingscriteria” zie online :

<http://www.inami.fgov.be/nl/toepassingen/Paginas/geneesmiddelen-hoofdstuk4-aanvraagformulier.aspx>

5.3.2.3 Verdere aanbevelingen

- Adjuvante hormonale behandeling wordt gestart na beëindiging van eventuele adjuvante chemotherapie.
- Concomitant gebruik van tamoxifen en CYP2D6 inhibitoren (paroxetine, fluoxetine,...) wordt afgeraden.
- Aromataseremmers enkel indien absolute zekerheid omtrent de postmenopauzale status! Een hormonaal bilan dient te gebeuren met dosage van oestradiol en FSH. Cave bij:
 - premenopauzale patiënten in amenorroe na chemotherapie.
 - perimenopauzale patiënten

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Er zijn geen substantiële verschillen tussen de verschillende aromataseremmers in adjuvante behandeling. Individuele verschillen in tolerantie zijn evenwel mogelijk. Anastrozole en letrozole zijn niet steroïdale aromatase inhibitoren, Exemestane is een steroïdale aromataseinhibitor.
- Aromataseremmers kunnen verantwoordelijk zijn voor een (soms ernstig) musculoskeletaal/arthralgie-syndroom. Individueel te evalueren. Bij intolerantie kan overwogen worden om te switchen naar een Aromatase inhibitor van een andere groep.
- Aromataseremmers verhogen het risico voor osteoporose: Follow up door middel van een botdensitometrie om de 2 tot 3 jaar is aangewezen, eventueel dient een gepaste behandeling voor osteoporosis te worden opgestart.
- Een botdensitometrie wordt uitgevoerd bij het opstarten van een Aromatase inhibitor of bij een vroegtijdig geïnduceerde menopauze door de therapie (na chemotherapie of endocriene therapie met LHRH analoog).
- Inductie hormonale behandeling is te overwegen bij postmenopauzale patiënten met sterk hormoon gevoelige tumoren. De duur van deze therapie bedraagt minstens 4 - 8 maanden of tot maximale tumorrespons.
- Recente studies tonen dat een 10 jaar behandeling met aromatase inhibitoren het risico op een contralateraal borstcarcinoom meer dan halveert in vergelijking met een 5 jaar durende behandeling, echter zonder verschil in "overall survival". Aromatase inhibitoren worden in België slechts gedurende 5 jaar terugbetaald! Kostprijs van dergelijke behandeling (in 2017): letrozole : 1,19 euro per dag; Anastrozole: 1,15 euro per dag; Exemestane: 1,54 euro per dag.

5.3.2.4 Borstkanker bij de man

- **Laag risico groep**
 - **T1 N0 graad I – II, luminal A**
 - **DCIS**

Tamoxifen 20 mg/d. gedurende **5 jaar** is de standaardbehandeling.

- **Intermediate risico groep + hoog risicogroep**

Tamoxifen 20 mg /dag voor 10 jaar

Referenties

- ASCO Clinical Practice Guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. H.J. Burstein et al, JCO,28,3784-3796,2010.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. S. Aebi et al, AnnOnc,21 S5,v9-v14,2010.
- NCCN Guidelines Version 2.2011, MS23-26.
- Strategies for subtypes – dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of Early Breast Cancer 2011. A. Goldhirsch et al, AnnOnc,22,1736-1747,2011.
- NICE, Clinical Guideline 80, February 2009. Early and locally advanced breast cancer. Diagnosis and treatment.
- KCE Rapport I 43A 2010. Wetenschappelijke ondersteuning van het College voor Oncologie: een update van de nationale richtlijn voor borstkanker.
- Adjuvant aromatase inhibitors for Early Breast Cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. I. Smith et al, JCO,24,2444-2447,2006.
- www.adjuvantonline.com
- Early Breast Cancer trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer : patient level meta-analysis of the randomized trials. Lancet 2015; published online July 24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61074-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61074-1).
- Mayer ER, Burstein HJ. Postmenopausal breast cancer : a best endocrine strategy? Lancet 2015; published online July 24. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61206-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61206-5).
- Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer : ATLAS, a randomized trial. Lancet 381:805-816,2013.
- Gray RG, Rea D, Handley K, et al: ATTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6 953 women with early breast cancer. J Clin Oncol 31,2013 (suppl;abstr 5).
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al : Adjuvant Ovarian suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 372:436-446.
- Pagni O, Regan MM, Wallaey BA, et al : Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med 2014; 371:107-118.
- Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al : Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. N Engl J Med 2016;375:209-219.
- Burstein HJ, Temin S, Anderson H, et al : Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer : American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused update. J Clin Oncol 2014 , 32(21):2255-2269.

5.3.3 Chemotherapie

5.3.3.1 Adjuvant

Het chemotherapeutisch schema bevat in principe steeds een antracycline alsook een taxaan. Klassiek wordt het volgende schema verkozen: 4 cycli Epirubicine en Cyclophosphamide (= EC) om de 3 weken (eventueel dose dense om de 2 weken) gevolgd door 12 x paclitaxel wekelijks.

Als alternatief (bijv om neurotoxiciteit te vermijden) kan ook gekozen worden om paclitaxel wekelijks te vervangen door docetaxel 3-wekelijks

Bij contra-indicatie voor anthracyclines is 4 X (6 X ?) TC (= Docetaxel + Cyclophosphamide) een optie.

Referenties

- Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, et al. Lancet. 2012;379(9814):432. Epub 2011 Dec 5
- Sequential Adjuvant Epirubicin-Based and Docetaxel Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer Patient : The FNCLCC **PACS 01** Trial.. Roché H et al. J.Clin Oncol 2006 ; 5664-5671
- Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer.. Sparano JA et al. N Engl J Med. 2008;358(16):1663.
- Long-Term Follow-Up of the E1199 Phase III Trial Evaluating the Role of Taxane and Schedule in Operable Breast Cancer. Sparano JA, Zhao et al. J Clin Oncol. 2015 Jul;33(21):2353-60. Epub 2015 Jun 15
- Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. Jones S, et al. J Clin Oncol. 2009;27(8):1177
- Six cycles of doxorubicin and cyclophosphamide or Paclitaxel are not superior to four cycles as adjuvant chemotherapy for breast cancer in women with zero to three positive axillary nodes: Cancer and Leukemia Group B 40101. Shulman LN, et al. J Clin Oncol. 2012;30(33):4071. Epub 2012 Jul 23
- Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens in breast cancer: summary from the BSMO breast cancer task force meeting. Wildiers H et al. Belg J Med Oncol 2014;8(4):116-24.

5.3.3.2 Neo-adjuvant

5.3.3.2.1. Rationale voor neo-adjuvante systemische therapie bij mammacarcinoom

- Tumor operabel maken/borstsparende heelkunde faciliteren.
- Effectiviteit van de behandeling volgen (+ eventueel therapie aanpassen)

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Tumorspecimens/bloedafnames (CTC etc) tijdens neo-adjuvante therapie evalueren
- Bij Complete Pathologische Respons (pCR) is er een duidelijke winst in Disease Free Survival (DFS) en Overall Survival (OS) (cfr. Cortazar et al. Lancet 2014)
- Beste kandidaten:
 - triple-negatieve tumoren
 - Her-2 + tumoren (cfr. Von Minckwitz et al. J Clin Oncol 2012)
- PS: bij Zwangerschap 2^e en 3^e trimester ook indicatie voor neo-adjuvante chemotherapie

5.3.3.2.2. Indicaties voor neo-adjuvante therapie voor mammacarcinoom

- Overwegen afhankelijk van de *uitgebreidheid*:
 - T 0-2 N2-3 tumoren
 - T3 N1-3 tumoren
 - T4 N0-3 tumoren
- alle grote T2-3 N0 tumoren bij patiënten met een klein borstvolume die in eerste instantie niet in aanmerking komen voor borstsparende heekunde.
- Overwegen afhankelijk van het *biologisch profiel*:
 - Her-2 neu
 - triple negatief mammacarcinoom.

5.3.3.2.3. Schema's

- Klassiek
 - 4 cycli EC (eventueel dose dense om de 2 weken) gevolgd door 12 x paclitaxel weekly.
 - Als alternatief kan ook gekozen worden voor 4 cycli EC (eventueel dose dense om de 2 weken) gevolgd door 4 cycli docetaxel om de 3 weken (cfr NSABP-27).

- Bij Her-2 positieve tumoren

4 X EC → 12 X paclitaxel weekly + 18 X trastuzumab 3-weekly (cfr. NSABP B-41)

- Bij triple negatieve tumoren(TNBC)

a. We volgen het protocol van de "BSMO-studie" :

Het betreft een schema dat afgeleid is van een Belgische prospectieve, multicentrische fase-2 studie waarbij pre-operatief bij stadium II en stadium III triple negatief mammacarcinoom het volgende chemotherapie schema wordt toegediend:

wekelijks paclitaxel (80mg/m²) in combinatie met wekelijks carboplatin (AUC=2) gedurende 12 weken, gevolgd door 4 cycli 'dose dense' epirubicine (90 mg/m²) en cyclophosphamide (600 mg/m²) om de 2 weken.

(cfr SABCS 2016 (December 2016): P5-16-06 poster: Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by dose dense epirubicin and cyclophosphamide in triple negative breast cancer patients: a single arm phase II study from the Belgian Society of Medical Oncology)

b. Er wordt dringend een BRCA testing gevraagd (heeft implicaties voor de heekunde).

c. Hogere Complete Pathologische Respons (pCR) dan bij niet-TNBC

- zo pCR : goede overleving
- zo geen pCR: slechtere OS dan niet TNBC (vooral de eerste 3 jaar)

(cfr. Liedtke et al. J Clin Oncol 2008)

5.3.3.2.4. Opvolging tijdens de neo-adjuvante behandeling

- Klinisch om de 3 weken
- Echografisch respectievelijk aan de helft van de cyclus
- Behandelend gynaecoloog/chirurg ziet patiente terug tussen de 2 schema's en uiteraard na de inductie-therapie voor de heekundige procedure.
- Bij twijfel over respons overleg tussen medisch oncoloog en behandelend gynaecoloog/chirurg

Referenties

- Proceedings of the consensus conference on neoadjuvant chemotherapy in carcinoma of the breast, April 26-28, 2003, Philadelphia, Pennsylvania. Schwartz GF et al. Cancer 2004; 100(12):2512-32.
- Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. Bear HD et al. J Clin Oncol. 2006 May 1;24(13):2019-27. Epub 2006 Apr 10.
- Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the German Breast Group. von Minckwitz G et al. J Clin Oncol. 2005 Apr 20;23(12):2676-85.
- Phase III randomized trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as primary medical therapy in women with breast cancer: an anglo-celtic cooperative oncology group study. Evans et al. J Clin Oncol. 2005 May 1;23(13):2988-95.
- Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. Petrelli F, et al. Anticancer Drugs. 2011;22(2):128.
- Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens in breast cancer: summary from the BSMO breast cancer task force meeting. Wildiers H et al. Belg J Med Oncol 2014;8(4):116-24.

5.3.4 Rol van targeted therapy

Als er overexpressie is van het Her-2 neu bevestigd door een ISH-test wordt een behandeling opgestart met Herceptin® (Trastuzumab) , in totaal 18 kuren om de 3 weken. Deze therapie wordt reeds gestart samen met de taxanen.

Referenties

- Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. Piccart-Gebhart MJ et al. N Engl J Med 2005 Oct 20;353(16):1659-72
- 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial; Smith et al. Lancet. 2007 Jan 6;369(9555):29-36
- Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Perez EA, et al. J Clin Oncol. 2014;32(33):3744. Epub 2014 Oct 20
- Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Moja L, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD006243

5.3.5 Systemische behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoma

Deze behandeling kan naargelang de casus op verschillende manieren behandeld worden: met een endocriene therapie, met chemotherapie of met behulp van targeted therapy.

5.3.5.1 Endocriene behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom

Bij herval na adjuvante behandeling, bij progressie tijdens een adjuvante endocriene behandeling of bij een nieuwe diagnose van een gemetastaseerd mammacarcinoma wordt bij hormonaal gevoelige tumoren bij voorkeur een endocriene behandeling opgestart en dit in de volgende situaties :

- Hormoongevoelige tumor: ER en/of PR positief.
- Lang ziektevrij interval tussen adjuvante behandeling en relaps
- Aantasting van bot, weke delen, klieren
- Traag evoluerende ziekte
- Afwezigheid van uitgebreide ziekte in vitale organen, zoals lever, longen, beenmerg...
- Respons op een vroegere hormonale behandeling

Producten

- Tamoxifen 20 mg, indien nog geen adjuvante behandeling met tamoxifen gehad of indien lang ziektevrij interval na stoppen van tamoxifen
- Aromatase-inhibitor: anastrozole, letrozole of exemestane. Dit enkel bij postmenopausale patiënten

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

Bij premenopausale patiënten dient bij progressie onder tamoxifen geopteerd te worden voor een ovariële suppressie met LHRH analogen of eventueel ovariectomie in combinatie met een aromatase inhibitor.

Bij postmenopauzale vrouwen kan everolimus (m-TOR inhibitor) geassocieerd worden aan exemestane indien de gemetastaseerde ziekte progressief is na een aromatase inhibitor op basis van anastrozole of letrozole. Uiteraard dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingsvoorwaarden.

Bij postmenopausale patiënten kan ook een aromatase inhibitor gecombineerd worden samen met een CDK 4/6 (Cyclin-Dependent Kinase) inhibitor bvb palbociclib (Ibrance) of ribociclib (voorlopig nog in studieverband (COMPLEMENT studie)).

Deelname aan een klinische studie kan overwogen worden: informatie hieromtrent is te verkrijgen in het oncologisch studiecentrum (<http://www.azstlucas.be/studiecentrum/oncologisch-studiecentrum>).

Zelden: progestativa, maar cave belangrijke bijwerkingen.

Referenties

- Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. Rugo et al. J Clin Oncol 34:3069-3103. 2016.
- Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012;366(6):520. Epub 2011 Dec 7.
- Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnant M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. Ann Oncol. 2014 Dec;25(12):2357-62. Epub 2014 Sep 17

5.3.5.2 Chemotherapie voor gemetastaseerd mammacarcinoom

Indicaties

- de facto hormonaal ongevoelig (dus ER en PgR negatief)
- hormonaal resistent (na vroegere hormonale behandeling)
- levensbedreigende, uitgebreide ziekte localisaties zoals uitgebreide levermetastasen, uitgebreide longmetastasen,...
- lymphangitis carcinomatosa...

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

Schema's (indien her-2 neu negatief)

Het toegediende schema is afhankelijk van de voorafgaande adjuvante chemotherapie, ziekte-vrij interval, leeftijd, comorbiditeit:

- EC q 3 wekelijks
- Epirubicine: wekelijks
- Doxorubicine + docetaxel 3 wekelijks
- Docetaxel 3-wekelijks
- Paclitaxel wekelijks
- Paclitaxel + gemcitabine
- Capecitabine monotherapie
- Vinorelbine monotherapie
- Carboplatinum monotherapie
- Eribulin monotherapie
- ...

Patiënten kunnen ook geïncludeerd worden in een klinische studie. Meer gegevens hieromtrent te verkrijgen bij het oncologisch studiecentrum (<http://www.azstlucas.be/studiecentrum/oncologisch-studiecentrum>).

5.3.5.3 Targeted therapy voor gemetastaseerd mammacarcinoom

5.3.5.3.1: Her-2 overexpressie

Schema's

- Trastuzumab + Pertuzumab + paclitaxel weekly of docetaxel 3-weekly
- T-TM1
- Lapatinib + capecitabine
- Docetaxel 3 wekelijks + trastuzumab
- Paclitaxel wekelijks + trastuzumab
- Trastuzumab monotherapie 3 wekelijks
- ...

Er dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria.

Patiënten kunnen ook geïncludeerd worden in een klinische studie. Meer gegevens hieromtrent te verkrijgen bij het oncologisch studiecentrum (<http://www.azstlucas.be/studiecentrum/oncologisch-studiecentrum>).

Referenties

- Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. Baselga J, et al. N Engl J Med. 2012 Jan;366(2):109-19. Epub 2011 Dec 7.
- Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. Swain SM, et al. N Engl J Med. 2015;372(8):724.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

- Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. Verma S et al.. N Engl J Med. 2012;367(19):1783. Epub 2012 Oct 1.
- Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. Perez EA, et al. J Clin Oncol. 2017;35(2):141. Epub 2016 Nov 7.
- A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. Cameron D, et al. Breast Cancer Res Treat. 2008;112(3):533. Epub 2008 Jan 11.
- Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. Geyer CE, et al. N Engl J Med. 2006;355(26):2733.
- Lapatinib plus capecitabine in women with HER-2-positive advanced breast cancer: final survival analysis of a phase III randomized trial. Cameron D, et al. Oncologist. 2010;15(9):924. Epub 2010 Aug 24

5.3.5.3.2: Triple negatief mammacarcinoom

Schema

Paclitaxel weekly + bevacizumab

Er dient rekening gehouden te worden met de terugbetalingscriteria.

Patiënten kunnen ook geïncludeerd worden in een klinische studie. Meer gegevens hieromtrent te verkrijgen bij het oncologisch studiecentrum (<http://www.azstlucas.be/studiecentrum/oncologisch-studiecentrum>).

Referenties

- First-line bevacizumab-paclitaxel in 220 patients with metastatic breast cancer: results from the AVAREG study. Dank M, et al. Anticancer Res. 2014 Mar;34(3):1275-80.
- First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. Miles DW, Diéras V et al. Ann Oncol. 2013;24(11):2773. Epub 2013 Jul 25.

5.3.5.4 Bifosfonaten in de behandeling van botmetastasen

Bij aanwezigheid van meerdere botmetastasen zullen in principe bifosfonaten of denosumab aan de behandeling worden toegevoegd, voornamelijk met de bedoeling botcomplicaties, zoals pijn, fracturen, hypercalcemie,... te voorkomen.

Versie september 2017

De artsen van AZ Sint-Lucas hebben deze richtlijnen met zorg opgemaakt. De inhoud ervan is echter algemeen en indicatief. AZ Sint-Lucas is niet aansprakelijk voor eventuele vergissingen, tekortkomingen of onvolledigheid van deze richtlijnen.

Referenties

- Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial; Rosen LS, et al. Cancer J. 2001;7(5):37
- Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. Stopeck AT, et al. J Clin Oncol. 2010;28(35):5132. Epub 2010 Nov 8.

6. Genetische screening voor borst en/of ovariumcarcinoom

Indicaties

- families met drie eerstegraads verwanten (of tweede graadsverwanten indien paterneel overgeërfd) met borst- en/of ovariumcarcinoom
- families met tenminste twee eerste eerstegraads verwanten (of tweede graadsverwanten indien paterneel overgeërfd) verwanten met borst en/of ovariumcarcinoom vastgesteld op een gemiddelde leeftijd jonger dan 50 jaar
- alle patiënten jonger dan 35 jaar met borst- of ovariumcarcinoom
- alle patiënten met bilateraal borstcarcinoom of borst- en ovariumcarcinoom bij wie de tumoren werden gediagnosticeerd op een gemiddelde leeftijd jonger dan 50 jaar
- alle mannen met borstcarcinoom
- patiënten bij wie een mutatie in de familie werd aangetoond

7. Follow-up

De follow-up voor elke patiënt(e) die behandeld is voor borstkanker moet minimaal bestaan uit nauwkeurige anamnese en klinisch onderzoek(3 tot 6 maandelijks tijdens de eerste 5 jaar volgend op de diagnose, nadien jaarlijks) en jaarlijkse mammografie en echografie van de borsten en aanpalende klierstations. De eerste mammografie na borstsparende behandeling is ten vroegste 6 maanden na het afwerken van de bestraling.

Patiënten moeten gecounseld worden voor zelfonderzoek en ivm. alarmsymptomen voor recidief (vb. nieuwe massa in borst of klierstations, botpijn, persisterende hoofdpijn, abdominale pijn, dyspneu).

Referenties

- Khatecheressian JL, Breast Cancer Follow-Up and Management After Primary Treatment: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, JCO 2006,24:5091-7
- Aebi . et al, Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011