

## **RICHTLIJNEN SENOLOGIE**

### **1. Inleiding**

### **2. Diagnostiek**

#### **2.1 Onderzoek van een palpabel letsel**

#### **2.2 Onderzoek van een niet-palpabel letsel**

#### **2.3 Indicaties voor NMR van de borsten**

#### **2.4 Screening naar metastasen**

#### **2.5 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 Indicaties**

###### **5.2.1.1 Indicaties voor adjuvante radiotherapie na borsparende behandeling (BCS)**

###### **5.2.1.2 Indicaties voor adjuvante radiotherapie of de thoraxwand of op de gereconstrueerde borst na mastectomie**

###### **5.2.1.3 Indicaties RNI (Regional Node Irradiation)**

###### **5.2.1.3.1 Na okselevidement**

###### **5.2.1.3.2 Na SNP (met positieve sentinel) zonder okselevidement**

###### **5.2.1.3.3 Contra-indicatie voor RNI**

##### **5.2.2 Fractionatie**

###### **5.2.2.1 Ultra hypofractionatie indicaties AZ Sint-Lucas**

###### **5.2.2.2 Hypofractionatie indicaties AZ Sint-Lucas**

###### **5.2.2.3 Normofractionatie**

###### **5.2.2.4 Simultaneous Integrated Boost (SIB)**

### **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 Adjuvant CD-4/6-inhibitoren**

##### **5.3.2.4 Verdere aanbevelingen**

##### **5.3.2.5 Borstkanker bij de man**

#### **5.3.3 Chemotherapie**

##### **5.3.3.1 Adjuvant**

##### **5.3.3.2 Neo-adjuvant**

###### 5.2.3.2.1 Rationale voor neo-adjuvante systemische therapie

###### 5.2.3.2.2 Rationale voor neo-adjuvante therapie

###### 5.2.3.2.3 Schema's

###### 5.2.3.2.4 Opvolging tijdens de neo-adjuvante behandeling

###### 5.2.3.2.5 Adjuvante systemische therapie na neo-adj behandeling

#### **5.3.4 Rol van targeted therapie**

#### **5.3.5 Systemische behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoma**

##### **5.3.5.1 Endocriene behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom**

##### **5.3.5.2 Chemotherapie voor gemetastaseerd mammacarcinoom**

##### **5.3.5.3 Targeted therapy voor gemetastaseerd mammacarcinoom**

###### 5.3.5.3.1 Her-2 overexpressie

###### 5.3.5.3.2 Triple negatief mammacarcinoom

###### 5.3.5.3.3 PARP-inhibitoren

##### **5.3.5.4 Bifosfonaten in de behandeling van botmetastasen**

### **6. Genetische screening voor borst- en/of ovariumcarcinoom**

### **7. Follow-up**

### **8. Behoud van de vruchtbaarheid en zwangerschappen na de behandeling bij post-puberale kankerpatiënten**

## 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 bekwaamheid in de oncologie zij kunnen verwezen worden.

## 2. Diagnostiek

De diagnostiek berust op triple 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.

### 2.1. 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:
    - o FNAC en/of CNB (= Core Needle biopsie) bij voorkeur onder echogeleide
    - o 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.

### 2.2. Onderzoek van een niet-palpabel letsel

Screeningsonderzoek positief of twijfel:

1. Klinische evaluatie en registratie
2. Beeldvorming
  - aanvullende diagnostische mammografie
  - strikt profiel
  - vergrotingsopname
  - echografie van de borst en aanpalende klierstations
  - NMR (indicaties zie opmerkingen)
3. Histopathologie:

Echogeleide of stereotactische biopsie (CNB of mammofoon biopsie) bij:

- Microcalcificaties
- echografisch niet bereikbaar
- architecturale distorties
- echografisch zichtbare solide nodules

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.

### **2.3. 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

### **2.4. 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

### **2.5. Puncties**

- Tumor borst: Een tru-cut biopt (CNB) onder echogeleide wordt verkozen boven FNAC
- Okselklier: verdachte okselklier kan gepuncteerd worden met FNAC of Tru-cut (CNB) onder echo
- Indicaties voor stereotactische mammofoonbiopsie:
  - o suspecte microcalcificaties zonder echografisch correlaat
  - o 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 intraducteel componenten (EIC) of extensief intraducteel carcinoma in situ.

- Beschrijving van alle geïnkte 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:
  - o het aantal gevonden en onderzochte klieren in operatiespecimen
  - o omschrijving van de lokalisatie van alle gevonden axillaire klieren (level I, II, III:hoog/midden/laag)
  - o aantal positieve klieren met beschrijving van de invasie van het kapsel en de grootte. Ook de afmeting van de kapseloorbraak wordt opgegeven (klinisch significante kapseloorbraak wordt – arbitrair – gezet op >2mm).
- Expressie van oestrogeen- 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 heelkundige 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 heelkundige behandeling telkens te worden besproken met de patiënt.. Die combinatie noemt men oncoplastische heelkunde.

##### 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
- er 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
- dit de wens is van de patiënte
- patiënte akkoord gaat met een aanvullende radiotherapeutische behandeling

##### **Opmerkingen:**

- De tumor wordt peroperatoir steeds georiënteerd met hechtingen of clips.
- Clips worden geplaatst in de tumorectomieholte
- 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
- Bij positieve snijranden is er steeds een heringreep nodig !

### 5.1.2. Borstampuatie

Een borstampuatie 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 (hormoon- of chemotherapie).
- Onvoldoende reductie onder neo-adjuvante 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 borstampuatie 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 (o.a. 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). Voor een sentinelklierprocedure na een neo-adjuvante chemotherapie bij een initieel cN1 patiënte moeten beide technieken gebruikt worden (zowel tracer als "blue dye"-techniek).

#### Praktisch

- Toediening tracer:
  - o *Benodigdheden:*  
Radiofarmacon nl. 2mCi Nanocoll in 2ml of in 5ml spuit.  
Markeerbron of penmarker (<sup>57</sup>Co), niet uitwasbare inkt (Fuchsine zilvernitraat).

- *Uitvoering:*
  - 4 depots peritumoraal of retro areolair (bij multifocaliteit of niet palpabele letsels) verdeeld met zo min mogelijk aanprikken.
  - 5 Inspuitplaats 5 min. goed masseren (= meer kneden dan wrijven)!
- **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.  
Indien er geen sentinel zichtbaar is zal er door de nuclearist aanvullend een retro-areolaire injectie gebeuren. Dit impliceert een extra wachttijd van 2 uur alvorens kan gestart worden met de chirurgie.
  - *Concrete manier van werken:*  
Enkel van toepassing ingeval van 2-dags protocol bij borstCA.
    - Dag 1: Standaard injectie is 1x retro-areolair en 1x peritumoraal (+massage in loop van avond)
    - Dag 2:
      - Beeldvorming dmv. lokalisatie-CT+SPECT => beelden in PACS
      - Aanduiden in operatiehouding
      - Contacteren van gynaecoloog op DECT => indien niet bereikbaar verslag in RS
      - Indien geen sentinel => 1x bijspuiten retro-areolair, na overleg met borstchirurg, **met na 2u beeldvorming,**

Het aanduiden van een eventuele mamma-internal sentinelklier gebeurt enkel indien de activiteit van die klier  $\geq$  de activiteit van de axillaire lymfeklier. De axillaire lymfeklier wordt ook aangeduid.

### Indicaties

Alle borsttumoren waarbij onder echogelegeide punctie geen metastasen konden aangetoond worden in de klierregio's (klinisch stadium cN0) (uitgezonderd bij patiënten die neo-adjuvante chemotherapie krijgen (zie "bijkomende overwegingen, punt 9"). Routinematig dient steeds een echografie van de klierregio's te gebeuren.

- T1 - T2 tumoren.
- Multifocale of Multicentrische tumoren.
- Zwangerschap : gebruik van patent blauw absoluut tegen aangewezen, gezien het risico op een letale anafylactische shock.
- Vroegere borstchirurgie.
- Vroegere mantelkap-RT na Hodgkin lymfoom.
- Bij DCIS :  
ENKEL bij
  - Indicatie tot mastectomie
  - Sterk vermoeden van invasief letsel op naaldbiopt.
  - Hooggradig DCIS  $\geq$  3 cm.

### Contra-indicaties

- Allergie aan blue dye of radioactieve tracer
- Mastitis carcinomatosa
- Histologisch bewezen positieve okselklieren (uitzondering: patiënten die neo-adjuvante chemotherapie kregen, zie Tabel 1)
- Vroegere okselchirurgie
- T 3 en T 4 Mammacarcinoom
- 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 met 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
6. 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 sentineklierprocedure betrouwbaar is na mantelkap radiotherapie voor Hodgkin’s lymfoma. In dergelijk geval gebeurt het frequenter, dat men geen sentineklier terugvindt of vindt men de sentineklier buiten de axilla.
  - b. SNB kan na mantelkap radiotherapie. Bij een recidief mammacarcinoom na borstsparende heekunde zijn de gegevens momenteel te beperkt om dit aan te bevelen.
  - c. Beperkt.
7. 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
8. 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 bioptie). 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<sup>de</sup> 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
9. Neoadjuvante chemotherapie:
- a. De meest recente richtlijnen (gebaseerd op ASCO-richtlijn en St-Gallen) worden in onderstaande tabel samengevat.

**Tabel 1: management van de axilla bij neo-adjuvante chemotherapie**

cN-status bij diagnose*	cN-status na NACT	Axillaire heelkunde	APD-bevindingen <sup>†</sup>	Bijkomen de axillaire heelkunde	RNI
cN0	(cN0)	SNP	pN0	Geen	geen
			pN1	ALND	Cfr indicaties**
cN1	cN0	SNP+	pN0	Geen	Ja
			pN1	ALND	Ja
cN1	cN1	ALND	pN0	-	Ja
			pN1	-	Ja

Afkortingen: ALND: okselklierdissectie; NACT: neo-adjuvante chemotherapie; RNI: regionale klierbestraling; SC: supraclaviculair; SNP: sentinelklierprocedure;  
 \* Inclusief gerichte echo + tru-cut(/FNAC) van verdachte klieren  
 \*\* indicaties voor RNI na ALND: zie p. **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**  
 † belang van IHC; zelf als enkel (+) te beschouwen als pN+  
 SNP+ : verwijderen geclipte klier + SNP met duale techniek + IHC (alle voorwaarden dienen voldaan, zoniet moet patiënte alsnog ALND ondergaan)

- b. Aanbevolen om sentinelklierprocedure uit te voeren **na** de neo-adjuvante chemotherapie.
- c. Beperkt

10. 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

11. 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

12. Leeftijd en BMI:

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

- c. Goed
- 13. 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 (uitgezonderd in geval van neo-adjuvante chemotherapie, zie Tabel 1)
- Mastitis carcinomatosa
- T 3 en T 4 Tumoren
- Antecedenten van radiotherapie van de ipsilaterale borst.
- Antecedenten van axilla- chirurgie ipsilateraal.
- Peroperatief onderzoek van de sentinelklier wordt gepland bij tumoren groter dan 3 cm of wanneer 3 of meer sentineklieën geresecteerd worden. Zo 3 sentineklieën aangetast zijn of een aangetaste klier bij tumoren van > 3cm : onmiddellijke okselklieruitruiming tijdens dezelfde ingreep.
- **Post**-operatief **positieve sentinelklier** (macro- of micrometastase): een okselklieruitruiming kan achterwege gelaten worden bij volgende patiënten :
  - o Patiënt met belangrijke comorbiditeiten ( hoogbejaarde frêle patiënten)
  - o Borsttumor met **alle** volgende kenmerken (adaptatie van Z0011-trial):
    - Maximaal 2 aangetaste sentinelklieren.
    - Adjuvante “whole-breast” radiotherapie gepland
    - Geen “uitgebreide” kapseldoorbraak (gedefinieerd als >2mm)
    - Tumor ≤ 3 cm
    - De extra informatie van een okselklieruitruiming beïnvloedt de adjuvante nabehandeling niet.

NB: indicatie voor RNI na pN1a(sn) zonder okselklierdissectie: zie sectie 5.2.1.3.2<sup>1</sup>.

##### 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.

#### 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.

---

<sup>1</sup> In de Z0011-trial werd per protocol RNI verboden. In een post hoc analyse bleek echter dat meer dan 20% van de patiënten toch een "3e veld" axillair bestraling gekregen hebben. Dit feit, evenals de gegevens uit de MA.20 en EORTC-trial, is voor ons de basis om bij een selectie van deze patiënten (met een relatief hoger risico op residuele aangetaste lymfeklieren) toch een regionale klierbestraling aan te raden.

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 hersenmetastasen.

#### 5.1.9. Chirurgische behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom

##### Vroeger:

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

##### 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)reperrage, 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.

#### 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<sup>de</sup> 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

##### i. 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 heekunde is het veilig 2 tot 4 dagen te wachten tot de definitieve snijvlakken vrij zijn. Indien nodig gebeurt daarna de eventuele reconstructie.

## ii. 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:
  - o Staging.
  - o Tumor graad.
  - o Geplande radiotherapie.
- Toestand van de geopereerde borst.
  - o Littekens.
  - o Pectoralis spier.
- De wens van de patiënt betreffende de contralaterale borst.
  - o Reductie
  - o Augmentatie
  - o Mastopexie
  - o Profylactische mastectomie.
  - o 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.
- 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 overstretching 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. Indicaties

#### 5.2.1.1. *Indicaties voor adjuvante radiotherapie na borstsparende behandeling (BCS)*

Alle invasieve en in situ carcinomen die borstsparend zijn behandeld: pTis-4

#### 5.2.1.2. *Indicaties voor adjuvante radiotherapie op de thoraxwand of op de gereconstrueerde borst na mastectomie*

- pT3-T4 tumoren of cT3-4 na neo-adjuvante chemotherapie
- ≥ pN1a
- ingenomen snijranden
- Na neoadjuvante chemotherapie bij FNAC- of sentinel-positieve lymfeklier of cN+
- Tumorgrootte 3-5cm, en minstens 1 van volgende kenmerken:
  - Uitgebreide lymfovasculaire/perineurale invasie of vasculaire
  - tumorembolen



- Triple negatief
- Jonger dan 40 jaar

### 5.2.1.3. Indicaties RNI (Regional Node Irradiation)

#### 5.2.1.3.1. Na okselevidement

Steeds RNI:

- Aangetaste klier in okseltop (level III)
- macroscopische kapseldoorbraak (i.e. "gross" ECE)
- kliermetastase  $\geq 2$ cm
- cN2-3
- # gereseceerde Lnn < 4 zonder voorafgaande SNP

# gereseceerde Lnn: 4-9

→ RNI als = of > 2 Lnn aangetast zijn

# gereseceerde Lnn = 10

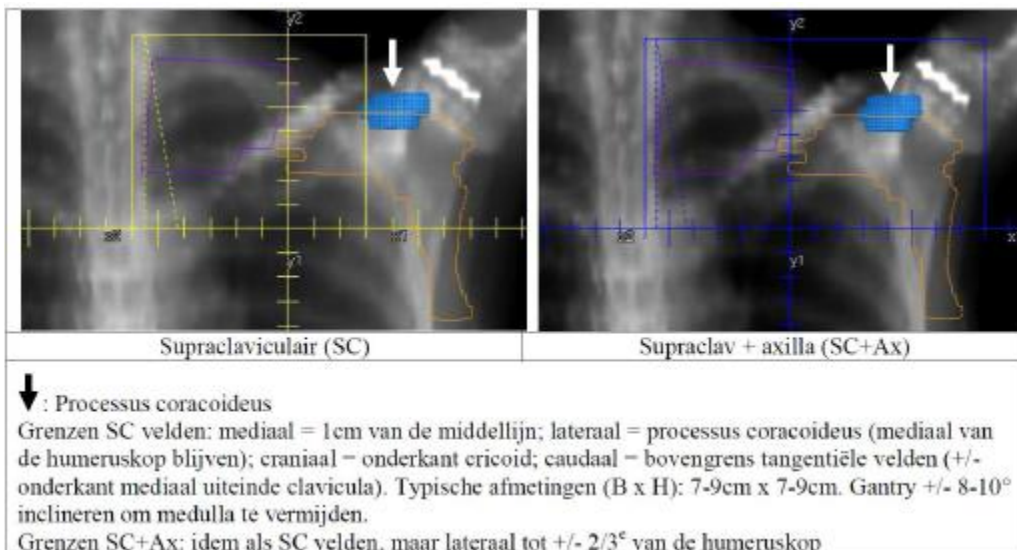
→ RNI als:

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

Technisch:

Onderscheid maken tussen 3 regio's:

- Supraclaviculair
- Axillair:
  - pN+ met "gross ECE",
  - pN+(sn)



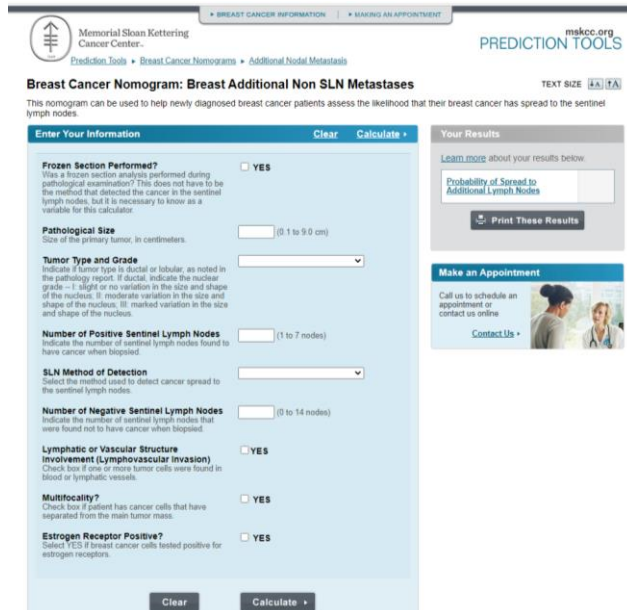
- Mammaria interna:
  - pos. M.I. sentinel
  - cT3-4 mediaal gelegen tumoren als pN+(axillair)
  - op indicatie: bv +beeldvorming die positieve mammaria interna klier aantoont

### 5.2.1.3.2. na SNP (met positieve sentinel) zonder okselevidement

Voordeel van RNI  $\approx$  kans op residuele aangetaste klieren

Inschatting residuele aangetaste klieren: nomogram MSKCC ([Breast Cancer Nomogram: Breast Additional Non SLN Metastases | Memorial Sloan Kettering Cancer Center \(mskcc.org\)](https://www.mskcc.org/Additional-Non-SLN-Metastases))

- als kans < 15% . geen RNI
- als kans = 15% . RNI (SC+Ax)



### 5.2.1.3.3. Contra-indicatie voor RNI

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.

## 5.2.2. Fractionatie

### 5.2.2.1. *Ultra hypofractionatie indicaties AZ Sint Lucas*

“experimentele schema” van de FAST- Forward trial  
**26 Gy/5fx/1w geen boost**

bij alle patiënten met:

- invasief mamma carcinoma na BCS of mastectomie
- pT1-pT2 (< 3 cm) pN0 M0 R0 resectie
- gr I-II
- ER/PgR positief
- $\geq$  75 jaar
- waarbij geen contralaterale en/of voorgaande ipsilateraal borstcarcinooma (inclusief DCIS)

Versie Februari 2023

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.

- waarbij geen concomittante chemotherapie (minimum 2 weken tussen chemotherapie en RT)
- waarbij geen klierbestraling geïndiceerd is
- waarbij geen onmiddellijke reconstructie werd uitgevoerd

### 5.2.2.2. Hypofractionatie indicaties AZ St Lucas

"experimentele schema" van de START-B trial:

**40Gy/15fx/3w +/- 10Gy/5fx/1w (of 16Gy/8fx/1.6w)**

bij alle patiënten met een:

- invasief mammacarcinoma of DCIS
- pT1-4 pN0-3 M0 waarvoor adjuvante bestraling geïndiceerd thv borstklierweefsel, thoraxwand en/of regionale klieren
- die niet in aanmerking komen voor ultra-hypofractionatie (26 Gy/5fr/1W)

### 5.2.2.3. Normofractionatie

**50 Gy/25fr/5w +/- 10 Gy/5fr/1w boost (of 16Gy/8fx/1.6w)**

Uitzonderingen: bvb actieve systeemziekten (sclerodermie), ...

### 5.2.2.4. Simultaneous Integrated Boost (SIB)

Er kan geopteerd worden voor een simultaneous integrated boost ipv sequentiële boost.

Als het sequentiële voorschrift zou zijn dan wordt het SIB voorschrift:

50 Gy/25 fr + 10 Gy/5 fr boost :	57 Gy/ 50Gy/25 fracties
50 Gy/25 fr + 16 Gy/8 fr boost :	63 Gy/ 51.52Gy/28 fracties
40 Gy/15 fr + 10 Gy/5 fr boost :	<b>45.75 Gy/ 40 Gy/15 fracties</b>
40 Gy/15 fr + 16 Gy/8 fr boost:	<b>48 Gy/ 40 Gy/15 fracties</b>

Standaard SIB voorschriften:

Voorschrift met sequentiële boost	SIB	Boost dosis/fractie	Borst/thoraxwand	Non-boost dosis/fractie	# fracties
40 Gy + 10 Gy	45.75 Gy	3.05 Gy	40 Gy	2.67 Gy	15
40 Gy + 16 Gy	48 Gy	3.2 Gy	40 Gy	2.67 Gy	15

In uitzonderlijke gevallen:

Voorschrift met sequentiële boost	SIB	Boost dosis/fractie	Borst/thoraxwand	Non-boost dosis/fractie	# fracties
50 Gy + 10 Gy	57 Gy	2.28 Gy	50 Gy	2 Gy	25
50 Gy + 16 Gy	63 Gy	2.25 Gy	51.52 Gy	1.84 Gy	28

### Referenties:

- 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. Havilland JS, Lancet Oncology , Vol. 14, No. 11, p1086–1094, 2013
- 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, Brunt AM et al Yarnold on behalf of the FAST-Forward Trial Management Group, Lancet Oncology, vol 395, p1613-1626, 2020
- Acute toxicity after loco regional breast radiation therapy in the randomized DBCG SKAGEN trial 1, Milo ML, Radiother Oncol, 2022, vol 170, S747
- IMPORT HIGH trial Dose escalated simultaneous integrated boost radiotherapy in early breast cancer Coles C, Radiother Oncol, 2021, vol 161, suppl 1, S197
- NRG RTOG 1005: A phase III trial of hypofractionated whole breast irradiation with concurrent boost vs conventional whole breast irradiation plus sequential boost following lumpectomy for high risk early-stage breast cancer , Vicini FA, JROBP , 2022, 114, issue 3, S1
- ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer, Offersen BV, Radiother Oncol, 2015; 114:3-10
- ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer\_ version 1.1 , Offersen BV, Radiother Oncol, 2016; 118:205-208
- Tips and tricks for target volume definition and delineation in breast cancer: lessons learned from ESTRO breast courses. , Kaidar-Person O et al, Radiother Oncol, 2021, 162:185-194
- Recommendations from GEC ESTRO Breast Cancer Working Group (I): target definition and target delineation for accelerated or boost partial breast irradiation using multicatheter interstitial brachytherapy after breast conserving closed surgery Strnad V, Radiother Oncol, 2015, vol 115, 342- 348
- Danish Breast Cancer cooperative Group\_ The SKAGEN trail 1 Study protocol Moderately hypofractionated loco-regional adjuvant radiation therapy of early breast cancer combined with a simultaneous integrated boost in patients with an indication for boost: DBCG HYPO II, a randomized clinically controlled trial
- RTOG 1005 study protocol, A phase III trial of accelerated whole breast irradiation with hypofractionation plus concurrent boost versus standard whole breast irradiation plus sequential boost for early\_stage breast cancer
- Planning pack for IMPORT HIGH Trial

### 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).

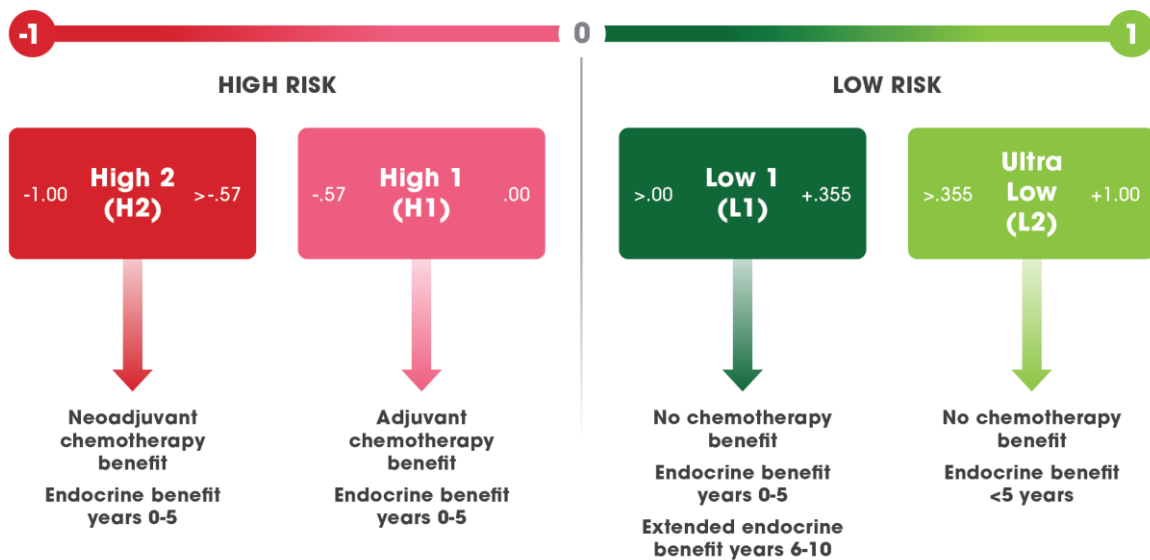
Adjuvant Online is eveneens een gevalideerd hulpmiddel bij deze besluitvorming.

Meer en meer wordt in de besluitvorming tot al dan niet adjuvant chemotherapie gebruik gemaakt van gene expression profiles (GEPs). Op heden wordt vooral mammaprint gebruikt. Een mammaprint kan overwogen worden bij tumoren die als ‘clinical high risk’ worden beschouwd.

ER status	HER2 status	Grade	Nodal status	Tumor size	Clinical Risk in MINDACT
ER positive	HER2 negative	well differentiated	N-	≤ 3cm	C-low
				3.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	≤ 2 cm	C-low
				2.1-5 cm	C-high
		moderately differentiated	N-	≤ 2 cm	C-low
				2.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
				Any size	C-high
		poorly differentiated OR undifferentiated	N-	≤ 1 cm	C-low
				1.1-5 cm	C-high
			1-3 positive nodes	Any size	C-high
				Any size	C-high

C-high risk : expected 10 y OS < 92% with endocrine therapy alone (as per Adjuvant! Online)

Wanneer mammaprint ‘high risk’ toont, wordt adjuvante chemotherapie aangeraden.



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).

### 5.3.2. Endocriene therapie

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

We onderscheiden de volgende risicogroepen :

Versie Februari 2023

*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.*

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

#### **5.3.2.1. Premenopausale patiënte**

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

- Intermediate risico groep
  - o Laag risico profiel, exclusief pT1 pN0 graad I-II tumoren
  - o 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<sup>de</sup> 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 thrombogene risico. Dergelijke patiënten dienen behandeld te worden met ovariële 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
  - $\geq$  T 3 tumoren
  - $\geq$  4 positieve okselklieren
  - Tumoren met min 2 risicofactoren :
    - Graad III
    - 1- 3 positieve klieren
    - T2 tumor.
    - Ki 67  $\geq$  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 ovariële 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 ovariële 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  $\geq$  30 ng / liter **of** FSH  $\leq$  25 IU/l.

➤ **Pte is post-menopauzaal na chemotherapie:**

- 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 overwogen naar Anastrozole of exemestane ( zie volgend punt).

*Postmenopauzaal definiëren we als volgt:*

- Pte vertoont amenorrhoea + FSH  $>$ 25 IU / L + oestradiol  $<$  30 ng /l

➤ **Pte neemt TAM sinds 2-3 jaar en werd ondertussen menopauzaal:**

- 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:**

- Zo klierpositief : verlengde therapie met letrozole 2.5 mg /dag gedurende 3 jaar
- 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, musculoskeletale 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, musculoskeletale 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  $\geq 10\%$
- 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

- o pT1 pN0 graad I – II , luminal A ( = ER + , PgR + , Her 2 neu - , Ki67  $< 20\%$  )
- o DCIS

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

#### - Intermediate risico groep + hoog risicogroep

- o 5jaar aromatase inhibitor: hierbij wordt rekening gehouden met de Belgische terugbetalingscriteria.
- o 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.
- o Bij niet tolerantie voor een AI: opstarten tamoxifen voor 10 jaar.

#### - Pte nam reeds 5 jaar Tamoxifen

- o Zo klier positief : verlengde therapie met letrozole 2.5 mg /dag gedurende 3 jaar
- o 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. **Adjuvant CDK-4/6-inhibitoren**

- Momenteel enkel abemaciclib (Verzenio®) adjuvant beschikbaar (terugbetaling vanaf 1/5/2023)
- in combinatie met endocriene therapie als adjuvante behandeling van volwassen patiënten met klierpositieve vroege borstkanker (HR+/HER2-) met een ‘verhoogd risico op recidief’
  - o Bij  $\geq 4$  positieve klieren
  - o Of 1-3 positieve klieren in combinatie met graad 3 en/of tumor  $\geq 5$ cm
  - o Duur: 2 jaar
- Beter met aromatase-inhibitor gezien ook geassocieerd met verhoogd risico op VTE

### 5.3.2.4. **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:
  - o premenopauzale patiënten in amenorroe na chemotherapie.
  - o perimenopauzale patiënten
- 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/artralgie-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.

### 5.3.2.5. **Borstkanker bij de man**

- Laag risico groep
    - o T1 N0 graad I – II, luminal A
    - o 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.
- 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, Flemming GF, et al : Adjuvant Ovarian suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 372:436-446.
- Paganì 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;375:209-2019.
- 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.
- Johnston SRD, Toi M et al: Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2023, 24(1):77-90

### 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 Cyclofosfamide (= 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 6 X TC (= Docetaxel + Cyclophosphamide) een optie. Tenzij bij oudere leeftijd, comorbiditeit of slechte tolerantie, dan 4x.

Meer en meer is er de trend om antracycline-free regimes te gebruiken, vb het TC-schema.

## 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 heekkunde faciliteren.
- Effectiviteit van de behandeling volgen (+ eventueel therapie aanpassen)
- 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:
  - o triple-negatieve tumoren
  - o Her-2 + tumoren (cfr. Von Minckwitz et al. J Clin Oncol 2012)
- PS: bij Zwangerschap 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester ook indicatie voor neo-adjuvante chemotherapie

#### 5.3.3.2.2. Indicaties voor neo-adjuvante therapie voor mammacarcinoom

- Overwegen afhankelijk van de uitgebreidheid:
  - o T 0-2 N2-3 tumoren
  - o T3 N1-3 tumoren
  - o 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 heelkunde.
- Overwegen afhankelijk van het biologisch profiel:
  - Her-2 neu
    - Groter dan 3 cm
    - Klierpositief
    - Hormoonreceptor negatief.

*Recente literatuur toont heel goede resultaten met een verkort schema ("Dana Farber-schema" – "APT trial"). Het betrof wel een fase 2 studie. Als we afgaan op de resultaten van deze studie is er een subgroup van Her-2 positieve patiënten die geen baat heeft bij een neo-adjuvante systemische behandeling. Voor inclusie in deze studie mocht de tumor maximaal 3 cm bedragen en waren axillaire klieren negatief (1,5 % had micrometastase).*

*Dus geen neo-adjuvante chemotherapie als:*  
 $< 3 \text{ cm}$  én klier negatief én  $Ki 67 < 20 \%$  én HR positief én G1-G2.
  - triple negatief mammacarcinoom.

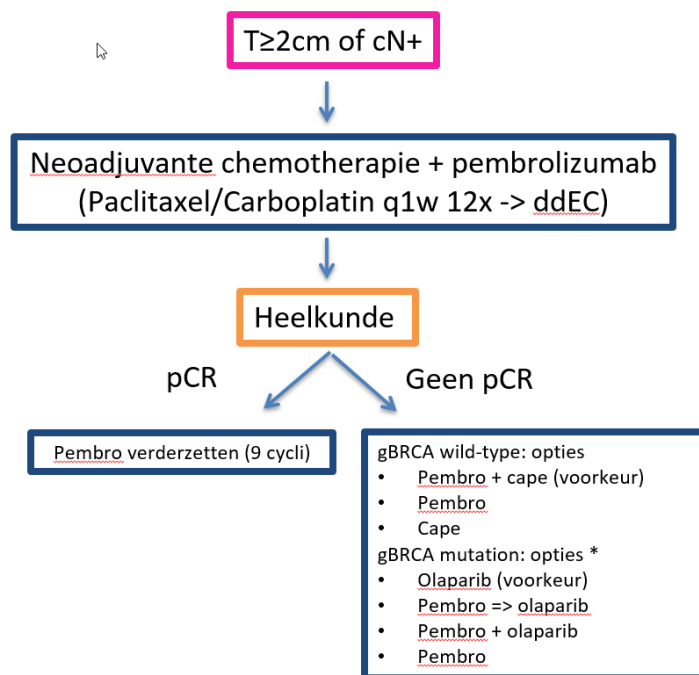
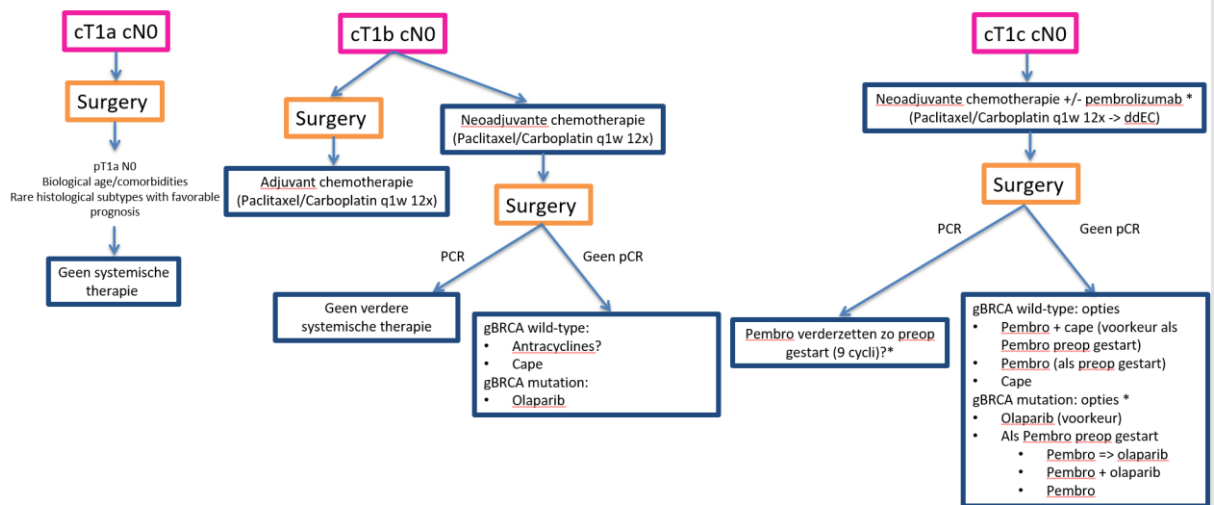
#### Referenties:

- Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. Tolaney et al. N Engl J Med. 2015;372(2):134
- Seven-Year Follow-Up Analysis of Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab Trial for Node-Negative, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. Tolaney et al. J Clin Oncol. 2019;37(22):1868. Epub 2019 Apr 2.

#### 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).
  - 4 tot 6 cycli 'TC'
  -
- Bij Her-2 positieve tumoren
  - 4 X TCH
  - 4 X EC → 12 X paclitaxel weekly + 18 X trastuzumab 3-weekly (cfr. NSABP B-41)
  - Klier positief:
    - 4 X TCHP
    - 4X EC/3weken→12Xpaclitaxel weekly + 18 X trastuzumab 3-weekly + 18 X pertuzumab 3-weekly.

- Bij triple negatieve tumoren (TNBC)



**Cfr. Supra**

**Antracyclines (EC)**

- Best dose dense te geven
- Indien in combinatie met Pembrolizumab
  - Pembrolizumab q3w + Carboplatin-Paclitaxel q1w
  - Nadien Pembrolizumab q3w + EC dd (extra dagopname) (onze voorkeur)
  - Ofwel Pembrolizumab q6w + EC q2w
- Bij contra-indicatie voor antracyclines

- NeoPAC-studie: Carboplatin AUC 6 + Docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> q3w 6 cycli + pembrolizumab 200mg q3w
  - pCR 60%, 2y EFS 88%
- Dus eerder Carboplatin (AUC 5) geven dan cyclofosfamide!

Bij wie geven we Pembrolizumab:

- bij cT1c N0:
  - Keynote-522: inclusie cT1c N1-2, cT2-4 N0-2
  - Bij deze groep vaak understaging van grootte en bij > 10% pN+ als upfront heelkunde: vanaf 15mm MR mammae te doen
  - voor- en nadelen met patiënten te bespreken (gezien deze groep niet in studie geïncludeerd was)
  - Voorstel AZ Sint Lucas:
    - start Carboplatin/Paclitaxel. Zo geen respons hieronder: Pembrolizumab te associëren vanaf EC
    - Bij CR: al dan niet verderzetten te bespreken met patiënte
- Bij ouderen:
  - eventueel aangepast chemotherapie-regimen in combinatie met Pembrolizumab
- Bij ER low (<10%)
  - Ook Pembrolizumab te geven (cut-off eerder 10% in plaats van 1%)

Welke behandeling na inductiechemotherapie en heelkunde:

- Indien geen PCR
  - En gBRCA-mutatie:
    - Olaparib monotherapie (onze voorkeur)
    - Pembrolizumab gevolgd door Olaparib (expert opinion: voorkeur). Olaparib mag gestart worden tot 12 weken postoperatief, dus eerste 12 weken Pembrolizumab (zo mogelijk in schema van q6w)
    - Pembrolizumab + Olaparib: zal vermoedelijk niet terugbetaald worden
    - Pembrolizumab monotherapie

Zowel Xeloda als Olaparib worden pas gestart na adjuvante radiotherapie zo dit van toepassing is.

Wat betreft de chemotherapie bij triple-negatieve borsttumoren volgen we 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 volgend chemotherapie schema wordt toegediend:

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

- Neo-adjuvant immunotherapie ovv pembrolizumab
  - Er wordt dringend een BRCA testing gevraagd (heeft implicaties voor de heelkunde en de systemische behandeling)
  - 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)

#### 5.3.3.2.4. Opgvolging 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 heelkundige procedure.
- Bij twijfel over respons overleg tussen medisch oncoloog en behandelend gynaecoloog/chirurg

#### 5.3.3.2.5. Adjuvante systemische therapie na neo-adjuvante behandeling

- Bij Her-2 positieve tumoren
  - o Indien geen pathologische complete remissie wordt bekomen dan wordt een switch naar T-DM1 uitgevoerd (maximum 14 cycli).
- Bij triple negatieve tumoren(TNBC)
  - o Indien geen pathologische complete remissie wordt bekomen dan wordt een systemische behandeling met capecitabine voorgesteld. Deze behandeling van 8 cycli wordt in principe opgestart na de radiotherapie.
  - o Ref. Masuda N et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147.  
In deze studie had 1/3 van de patienten een triple negatief mammacarcinoom en het was vooral deze groep dit voordeel had
  - o Indien BRCA positief dan wordt bij geen complete remissie olaparib voorgesteld ipv capecitabine (tenzij geen respons op platinum chemotherapie).
  - o Indien geen pCR wordt bekomen zal ook nagegaan worden of deelname aan een klinische studie mogelijk is. (cfr. <https://www.azstlucas.be/studies#oncologisch-studiecentrum>)
- Bij gBRCA mutatie
  - o Adjuvant Olaparib
    - Samen met of zonder endocriene therapie (als hormoongevoelig) als adjuvante behandeling van volwassen patienten met borstkanker (HR+/HER2-) en gBRCA mutatie en een verhoogd risico op recidief na neo-adjuvant chemotherapie
      - TNBC: non-pCR na inductie of als vanaf pT2 of klierpositief als adjuvant
      - HR-positieve: non-pCR and CPS+EG score  $\geq 3a$  of bij  $\geq 4$  aangetaste klieren
    - Duur: 1 jaar (in studie start 2 weken na beëindigen adjuvante radiotherapie)
    - Voorkeur boven Abemaciclib bij hormoongevoelig borstcarcinoom en kan gecombineerd worden met Tamoxifen.

#### Calculation of CPS & EG score

	Stage*/Feature	Points
Clinical Stage	0	0
	IIA	0
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIB	2
	IIIC	2
Pathologic Stage	0	0
	I	0
	IIA	1
	IIB	1
	IIIA	1
	IIIC	2
Receptor status	ER receptor-negative	1
Nuclear grade	Nuclear grade 3	1
Total score (0-6)		

CPS + EG score = sum of the point scores of clinical stage + pathological stage + oestrogen receptor status + nuclear grade



### 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.
- Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. von Minckwitz G et al. N Engl J Med. 2019;380(7):617. Epub 2018 Dec 5.
- Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2-mutated breast cancer. Tutt ANJ, Garber JE et al. NEJM 2021.
- Weekly carboplatin plus neoadjuvant anthracycline-taxane-based regimen in early triple-negative breast cancer: a prospective phase II trial by the Breast Cancer Task Force of the Belgian Society of Medical Oncology (BSMO). Fontaine et al. Breast Cancer Res Treat. 2019 Aug;176(3): 607-615).
- Geyer et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. Ann Oncol. 2022;
- Liedtke, Cornelia et al. "Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 26,8 (2008): 1275-81. doi:10.1200/JCO.2007.14.4147
- Geyer et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022
- Masuda N et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017;376(22):2147.
- Schneeweiss, A et al. "Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA)." Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology vol. 24,9 (2013): 2278-84. doi:10.1093/annonc/mdt182

#### 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. Als er axillaire klierinvasie is dan wordt Perjeta® (pertuzumab) ge-associeerd aan de trastuzumab.

Adjuvant olaparib bij germline BRCA gemuteerde patiënten

### 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
- Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Schneeweiss et al. Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84. Epub 2013 May 22.
- Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. von Minckwitz G et al. N Engl J Med. 2017;377(2):122. Epub 2017 Jun 5.
- Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Gianni et al. Lancet Oncol. 2012;13(1):25. Epub 2011 Dec 6
- Geyer et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. Ann Oncol. 2022

### 5.3.5. Systemische behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoma

Deze behandeling kan naargelang de casus op verschillende manieren behandeld worden: met een endocriene therapie (+/- CDK 4/6 inhibitor), met chemotherapie, met targeted therapy met immuuntherapie of met ADC (vb T-DM1, T-deruxtecan en sacituzumab-govitecan).

#### 5.3.5.1. Endocriene behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom

Bij herhal 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 postmenopauzale patiënten

Bij premenopauzale 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 patiënten is de eerste keus behandeling het opstarten van een aromatase inhibitor of Faslodex gecombineerd met een CDK 4/6 ( Cyclin-Dependent Kinase) inhibitor bvb palbociclib(Ibrance), ribociclib of abemaciclib.

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

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 ziektelocalisaties zoals uitgebreide levermetastasen, uitgebreide longmetastasen,...
- lymphangitis carcinomatosa...

#### 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-deruxtecan (ikv ILD controle CT thorax low dose om de 6 à 9w aanbevolen)
- T-DM1
- 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.
- 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:

- Chemotherapie + pembrolizumab (als CPS score >of = 10 %) Nab-paclitaxel + atezolizumab (als PDL-1 expressie > of = 1)
- PARP –inhibitor
- Sacituzumab govitecan
- Meerdere chemotherapeutica
- 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.

#### 5.3.5.3.3. PARP-inhibitoren

Twee mogelijkheden:

- Olaparib
- Talazoparib.

Voorwaarden voor terugbetaling:

- Kiembaan BRCA 1/2 mutatie
- Monotherapie
- Na anthracyclines en/of taxanen (als (neo)adjuvante of in gemetastaseerde setting)
  - o Opm. voor olaparib: anthracyclines én taxanen vooraf
- Voor triple negatieve tumoren
- Voor HR+ tumoren (na eerdere hormonale therapie)
  - o Opm. enkel Talazoparib in deze indicatie terugbetaald!

#### 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.

#### 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 tenminste twee eerste eerstegraads verwanten met borst carcinoom vastgesteld op een gemiddelde leeftijd jonger dan 50 jaar , waarbij ten minste 1 eerstegraadsverwante.families met drie eerstegraads verwanten met borst carcinoomvastgesteld op een gemiddelde leeftijd jonger dan 60 jaar , waarbij ten minste 1 eerstegraadsverwante.families met 4 verwanten langs dezelfde kan t van de familie, ongeacht de leeftijd waarbij ten minste 1 eerstegraadsverwante.
- alle patiënten met bilateraal borstcarcinoom alle mannen met borstcarcinoom
- patiënten bij wie een mutatie in de familie werd aangetoond
- Mammacarcinoom ≤ 35 jaar.

- Triple negatief Mammacarcinoom  $\leq$  60 jaar.
- Epitheliaal ovariumcarcinoom in de persoonlijke anamnese of bij eerste- of tweede graadsverwante.

#### **Minder frequente indicaties:**

- etnische groepen met “founder mutations”.
- Sarcomen  $\leq$  45 jaar bij eerste- of tweede graadsverwante.
- Gliomen of bijnierschorskanker om kinderleeftijd of bij eerste- of tweede graadsverwante.
- Familiaal voorkomen van verschillende kankers op jonge leeftijd.
- Pancreascarcinoom en 2 eerste graadsverwanten met prancreas -of borstkanker.

#### **Referenties:**

- Robays J, Stordeur S, Hulstaert F, van Maerken T, Claes K, Janin N, Matthijs G, 't Kint de Roodenbeke D, Berlière M, Wildiers H, Poppe B Oncogenetic testing and follow-up for women with hereditary breast/ovarian cancer, Li-Fraumeni syndrome and Cowden syndrome – Abstract. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2015. KCE Reports 236Cs. D/2015/10.273/08. Publication date: 13 January 2015
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology: genetic/familial high-risk assessment: breast ovarian and pancreatic v.1.2023. NCCN.Org
- Belgian guideline for diagnostic testing criteria for breast-ovarian-cancer- genes-panel-analysis - The guidelines were prepared by an ad hoc working group of the BeSHG/College on HBOC testing criteria (12/01/18), and are regularly updated by the College of Genetics and Rare Diseases (Version July/22).
- Belgian guidelines for Managing Hereditary Breast and Ovarian Cancer: 03/2022 Update

## **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, persistente hoofdpijn, abdominale pijn, dyspneu).

In de follow-up van patiënten die tijdens hun behandeling ook chemotherapie kregen, kan overwogen worden om tweejaarlijks een bloedcontrole te verrichten alsook jaarlijks een echo van de lever (gezien dit geen extra stralingsbelasting met zich meebrengt).

Bij patiënten die een endocriene therapie met ofwel een aromatase-inhibitor ofwel een ovariële suppressie therapie (OFS) moeten ondergaan, wordt bij de start van deze therapie en nadien minimaal om de twee jaar een botdensitometrie aangeraden om vroegtijdig osteopenie en osteoporose te kunnen detecteren.

Bij vrouwen onder Tamoxifen wordt jaarlijks een gynaecologische nazicht verricht (indien uterus nog aanwezig).

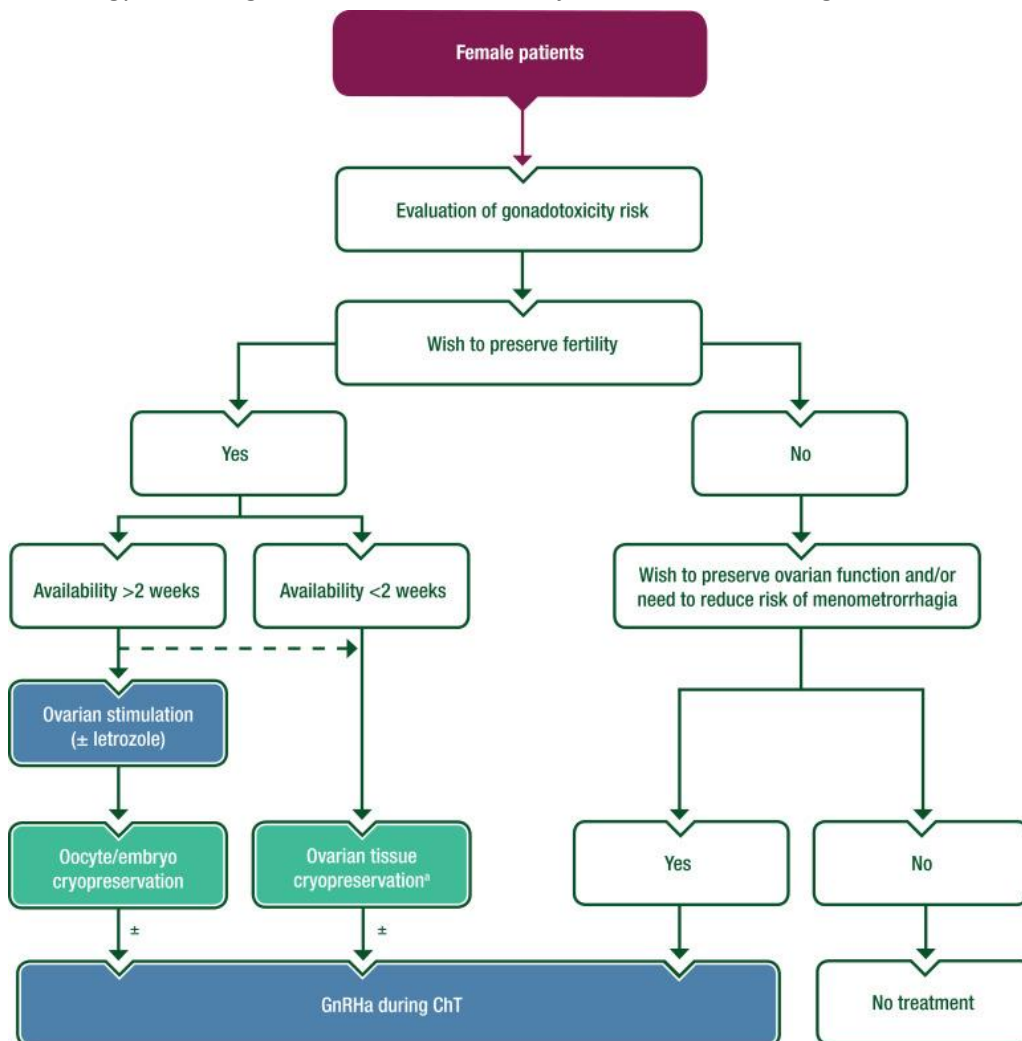
Bij alle patiënten wordt een gezonde levensstijl aangeraden met onder andere het nastreven van een gezond dieet en voldoende fysieke activiteit.

### 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

## 8. Behoud van de vruchtbaarheid en zwangerschappen na de behandeling bij post-puberale kankerpatiënten

- Bij patiënte met partner wordt de keuze gelaten tussen invriezen van embryo's, invriezen van eicellen en ook wegname ovarieel weefsel
- Patiënten zonder partner:
  - o Indien jonger dan 18j: wegname ovarieel weefsel
  - o Indien ouder dan 18 jaar: eicellen of ovarieel weefsel
- Er is geen geschreven protocol voor oncofreezing in UZ Gent.
- Er zijn 2 medewerkers van ARG die zich bezighouden met de oncofreezing, een beetje zoals de borstverpleegkundigen.
- Het telefoonnummer is 09/3323795.
- Als je hen opbelt en de patiëntengegevens doorgeeft plannen zij een afspraak in bij de gynaecoloog in het UZ verantwoordelijk voor de oncofreezing en wordt alles voor jou geregeld



**Referentie:**

- Lambertini M., Peccatori F.A., Demeestere I. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in postpubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2020;31(12):1664–1678.