ONCOLOGISCH HANDBOEK

BORSTCARCINOOM

*laatste update mei 2021*

**Inhoud**

1. Diagnose

*1.1.Evaluatie borst*

*1.2.Preoperatieve stageringsonderzoeken*

*1.3.Indeling : types en TNM*

*1.4.Genetisch testen erfelijk borst- en/of eierstokkanker (HBOC)*

1. Behandeling

*2.1.In situ carcinoom*

*2.2.Het vroegtijdig invasief borstcarcinoom*

*2.3.Lokaal gevorderd borstcarcinoom*

*2.4.Loco-regionaal recidief*

*2.5.Gemetastaseerd borstcarcinoom*

1. Follow-up

**Disclaimer**

Dit Multidisciplinair Oncologisch Handboek vat de globale aanpak van borsttumoren samen, zoals actueel toegepast in de Ziekenhuizen AZ Delta en het Sint Andriesziekenhuis te Tielt.

De aangewende behandelingen kunnen evenwel altijd wijzigen in functie van de snelle evolutie van de wetenschappelijke kennis over en beschikbare middelen binnen deze uiterst snel evoluerende tak van de Geneeskunde.

De therapie dient tevens steeds getoetst te worden aan de specifieke klinische gegevens van een individuele patiënt.

Elke nieuwe behandeling wordt dan ook best via een MOC (‘Multidiscplinair Oncologisch Consult‘) bespreking bekrachtigd. Het Multidisciplinair Oncologisch Handboek vervangt deze MOC niet. In functie van de klinische bevindingen en de ervaringen binnen de Multidisciplinaire Oncologische Teams kan voor een patiënt immers altijd afgeweken worden van de algemene richtlijnen die in dit Handboek vermeld staan. Iedere arts blijft individueel verantwoordelijk voor de behandelingen die zij/hij voorschrijft.

De Multidisciplinaire Oncologische Werkgroepen distantiëren zich van enige verantwoordelijkheid wanneer de bovenvermelde richtlijnen door derden gebruikt zouden worden.

**Ledenlijst werkgroep**

Borstkliniek

AZ Delta

Dr. Barbara Bussels

Dr. Francis Brouns

Dr. Helga Hellemans

Dr. Kristien Watty

Dr. Inge Cooremans

Dr. Patrick Vuylsteke

Dr. Frederik Rosseel

Dr. Murielle Herman

Dr. Birgit Heremans

Dr. Thomas Backaert

Dr. Marc Baekelandt

Dr. Ann Tieleman

Dr. Karolien Boeren

Dr. Franceska Dedeurwaerdere

Dr. Veerle Mertens

Dr. Ann Marie Leemans

Dr. Barbara Stragier

Dr. Karin Schotte

Dr. Birgit Mispelaere

Dr. Caroline Sweldens

Dr. Kristoff Muylle

Dr. Bruce Poppe

Dr. Robin de Putter

Dr. Marc Vandevoort

Dr. Gerd Fabré

Borstkliniek

Tielt

Dr. Leen De Backer Dr. Pascale Wilmes Dr. Veerle Lampaert Dr. Mehrdad Biglari

Dr. Griet Hoste

**Data opmaak / aanpassingen:**

16/12/2011 - 4/01/2012 - 06/2014 - 23/04/2015 - 28/05/2015 - 27/9/2018 - 2/2020 - 9/2020 -5/2021

# 1 Diagnose

## 1.1 Evaluatie borst

1.1.1 Anamnese en klinisch onderzoek

### Anamnese

Anamnese van huidig probleem : tijdsverloop – manier van vaststellen

Medische voorgeschiedenis + medicatiegebruik + usus + allergie

Navragen cyclus – menopauzale status – gebruik van hormonale substitutie/OAC Familiale anamnese : voorkomen van tumoren met specifieke aandacht voor borst en ovarium; leeftijd bij diagnose; uni-bilateraal borstcarcinoma

### Klinisch onderzoek

Het klinisch onderzoek dient, als basisonderzoek, niet alleen uitgevoerd bij specifieke klachten, of in de opvolging van vroegere pathologie, maar ook routinematig bij vrouwen, ouder dan 40 jaar, die consulteren om andere redenen.

Hoe?

In liggende houding met de handen boven het hoofd

Inspectie : tepelretractie, putje huid, peau d‘orange,…

Palpatie van beide borsten en axillaire – cervicale – infra/supraclaviculaire klierstreken

Hart-en longauscultatie Abdominaal onderzoek

Percussie wervelzuil

Enkele bedenkingen:

Minder dan 30% van de tumoren is klinisch waarneembaar, zelfs in ervaren handen.

Dysplastisch klierweefsel maken de borsten nog minder voor palpatie toegankelijk. Elke afwijkende bevinding moet verder onderzocht worden.

1.1.2 Beeldvorming : mammografie – echografie – NMR scan

### Mammografie

Screeningsmammografie: mammografie in 2 incidenties bij een asymptomatische patiënte.

Via oproepingsbrief overheid : alle dames tussen 50- 69 jaar

Via huisarts – gynaecoloog – andere specialist

Gratis onderzoek : 2 jaarlijks

Te vermelden op aanvraag : ‗screening‘

Diagnostische mammografie :

Aanvullende opnames bij afwijkende screeningsmammografie oa beoordeling aantal en type van microverkalkingen, differentiatie tussen reëel letsel en samengesteld beeld, volledige visualisatie van een op de rand gelegen letsel, betere beoordeling van

begrenzing en densiteit van een letsels.

- Onderzoek bij symptomatische patiënten vanaf 30 jaar.

- Onderzoek bij intermediair risico patiënten (17 -30 % life time risk) : tussen 40 en 49 jaar jaarlijks en tussen 50 en 69 jaar 2-jaarlijks.

NB: 1/Onderzoek bij hoog risico patiënten (>30% life time risk): INDIVIDUEEL, algemeen jaarlijks NMR vanaf +/- 30 jaar , cfr onder NMR

2/ bij TP53 Li-Fraumeni syndrome: nooit mammografie gezien het ontwikkelen van radiatie geïnduceerde tumoren*.*

Bij vrouwen tussen 40-50 jaar gaan meer stemmen op voor het uitvoeren van een eerste preventief mammografisch onderzoek op de leeftijd van 40 jaar, met een jaarlijkse controle enkel voor de risico groepen. Indien er geen argumenten voor een verhoogd risico aanwezig zijn, kan een jaarlijkse (zoals o.a UK en USA) of 18 maandelijkse mammografische screening worden uitgevoerd tot 49 jaar.

### Echografie

* Is een aanvullend onderzoek, géén screeningsonderzoek.
* Evaluatie van palpabele letsels.
* Aanvullend onderzoek bij een afwijkende mammografie vb. differentiatie vastweefsel letsel  
   en cystisch letsel.
* Aanvullend onderzoek bij een dense borst en buiten de set van de screening.
* Aanvullend onderzoek van een afwijkend klinisch onderzoek en normale mammografie.
* Symptomatische afwijking bij vrouwen < 30 jaar, ingeval van vergrotingsplastie d.m.v.  
   prothese en bij zwangere vrouwen.
* Evaluatie van de axilla.
* Plaatsen van clip i.k.v. neoadjuvante therapie.

### NMR mammae

Onderzoekstechniek gelimiteerd tot welbepaalde indicaties:

1. Evaluatie van de integriteit van borstprothesen.

2. Detecteren of uitsluiten en evalueren van maligniteit :

-DD recidief/fibrose na een borstsparende behandeling

-Evaluatie van letsels na borstvergroting dmv prothesen

-Evaluatie van uitgebreidheid, multifocaliteit en bilateraliteit (zeker altijd bij

DCIS, invasief lobulair adenocarcinoom, dens borstklierweefsel en jonge

vrouwen)

-Discordantie tussen kliniek- mammografie – echografie

-Discordantie op mammo/echo ; mammo niet conclusief

-Evaluatie bij alle hoog risico patiënten :

* BRCA 1-2 mutatie vanaf 25 jaar
* PALB2 mutatie vanaf 25 jaar
* Cowden syndroom vanaf 25 jaar
* CHEK2 mutatie vanaf 35 jaar
* ATM mutatie vanaf 35 jaar
* TP53 Li-Fraumeni syndrome vanaf 20 jaar

-Positieve klieren zonder primaire tumor (CUP syndrome)

-Morbus Paget zonder onderliggende pathologie mammografisch of echografisch

-Opvolging neo-adjuvante therapie

-Evaluatie doorgroei naar de pectoralis

-Bij keuze van partiële borstbestraling

-Bij evaluatie tepelvocht verlies (vervanging van vroegere galactografie)

-Letsels met onzeker maligne potentieel (ADH, LCIS, atypische hyperplasie, …) bij biopsie

Alle andere indicaties steeds in overleg met de radioloog

#### BRCA 1-2 draagsters

* jaarlijks NMR vanaf 25 jaar
* bijkomend op 30 jaar 1 x mammografie en echografie
* bijkomend jaarlijks vanaf 35 jaar mammografie en echografie

1.1.3 Biopsie

Punctiecytologie (fijne naald aspiratie cytologie, FNAC)Blind of onder echografische geleiding.

Cystisch letsel.

Echografisch verdachte axillaire klieren.

Corebiopsie (punctiebiopsie)

Onder echografische of mammografische geleiding

14,16,18 Gauge

Indicaties : soliede letsels, distorsies, microcalcificaties die echografisch goed aantoonbaar zijn (steeds in overleg met de radioloog)

Vastweefsel letsels (core biopsie geniet de voorkeur boven FNAC omwille van hogere specificiteit en sensitiviteit)

Vacuüm geassisteerde core biopsie (VACB)

Onder mammografische stereotactische  
begeleiding 10-11 Gauge

Indicaties : microcalcificaties (betere accuraatheid dan core biopsie), zeldzaam parenchymdistorsies

Zeldzaam is een NMR geleiden VACB biopsie vereist (gebeurt in AZ St Jan Brugge), nl. vooral voor bij op NMR vastgestelde verdachte letsels die echografisch of mammografisch niet aantoonbaar zijn.

Anatomopathologie biopsie :

* Fixatie van cytologische preparaten:

Fine needle aspiration cytology (FNAC) van de borst (ook cystes) of axillaire

klieren: onmiddellijke fixatie in ―cytorich red‖. Géén uitstrijkjes.

Tepelsecreet: vocht opvangen op glaasje en aan de lucht laten drogen.

* Voor diagnose van een voor maligniteit verdacht borstletsel wordt de voorkeur gegeven aan core needle biopsie (CNB) boven FNAC. Cytologisch onderzoek wordt voorbehouden voor inhoud van cystes en voor tepelsecreten.
* Voor diagnostiek van axillaire klieren verdacht voor metastatisch carcinoma komt zowel CNB als FNAC in aanmerking. Bij verdenking op lymfoma is lymfeklierexcisie aanbevolen.
* Diagnostische excisiebiopsies dienen goed georiënteerd te zijn d.m.v. 2 aanduidingen in verschillende assen (lateraal-mediaal, craniaal-caudaal, anteriorposterior). Op basis van de 2 repair punten en de lateraliteit kan het specimen dan ondubbelzinnig georiënteerd worden. Oriëntatie door middel van draden is te verkiezen boven het gebruik van clips : clips worden na inkten niet goed teruggevonden.

* **Rapportering** diagnostische biopten:

1. Invasieve tumor:
   1. type carcinoma
   2. omvang
   3. gradering volgens Nottingham (obv tubulusvorming, kernpleiomorfie en mitotische activiteit)
   4. eventuele in situ component
   5. al dan niet voorkomen van lymfevatinvasie
   6. stromareactie (TIL‘s, necrose, fibrotische focus)
   7. prognostische/predictieve factoren : hormoonreceptoren, proliferatiemerker en HER2

1. In situ carcinoma:
2. type: ductaal? Lobulair?
3. Omvang
4. Gradering gebaseerd op nucleaire atypie
5. Comedonecrose ?
6. Calcificaties ?

1. B-classificatie:

B1. Uninterpretable/Normal tissue only

B2. Benign

B3. Lesion of uncertain malignant potential

B4. Suspicious of malignancy

B5. Malignant

* + 1. In situ carcinoma
    2. Invasive carcinoma
    3. Invasive status not assessable
    4. Other malignancy

* **Hormoonreceptorbepalingen, Her2bepaling en proliferatie-index:**

Routinematig wordt op corebiopsies met een invasieve tumor immunohistochemie uitgevoerd voor oestrogeen-en progesterone receptoren, HER2 en Ki 67. FISH analyse voor HER2 gebeurt op het corebiopt bij alle scores 2+/3+ en bij immunohistochemisch triple negatieve tumoren,tenzij er hier onvoldoende weefsel voor is. De immunohistochemie voor ER/PR/KI67 en HER2 wordt herhaald op het resectiestuk. FISH HER2 wordt enkel op het resectiestuk uitgevoerd zo de immunohistochemische score afwijkt van de eerdere score op de corebiopsie, zo er geen FISH mogelijk was op het corebiopt en bij resectiestukken na neo-adjuvante chemotherapie.

Routinematig wordt immunohistochemie voor oestrogeen-en progesterone receptoren uitgevoerd op DCIS, bij voorkeur op het resectiestuk.

Voor het waarborgen van de kwaliteit dienen deze immunohistochemische bepalingen te gebeuren op optimaal gefixeerd materiaal (gefixeerd max. 1 uur

na afname; fixatieduur tussen 6 en 48 uur).

## 1.2 Preoperatieve stageringsonderzoeken

Een aantal onderzoeken wordt uitgevoerd als preoperatief onderzoek, in functie van de ingreep. Andere onderzoeken worden uitgevoerd ter staging van het tumoraal proces.

* Anamnese en klinisch onderzoek : cfr supra.
* Aanvullende staging :

1. T1N0: asymptomatisch, met normaal labo (CA 15.3, levertesten, alkalische fosfatasen) en geen andere maligniteit in de voorgeschiedenis (behalve baso of spino van de huid): **geen staging**.
2. T2N0 of T1N1: **klassieke staging** (RX thorax, echo abdomen en botscan).
3. Stadium IIB (T3N0 en T2N1) en IIIA (= T0-3N2, N2= klinisch klierpakket) : **voorkeur voor PET**. Een mogelijk alternatief (vb oud/zwak/weinig mobiel/te lange wachttijd): klassiek staging.
4. Stadium IIIB(T4Nx) en IIIC (= N3= klieren infra- of supraclaviculair of tegelijk klieren ofwel en mammaria interna): **duidelijke voorkeur voor PET**. Klassiek staging enkel als PET niet haalbaar.

* Labo: Complet, CRP, stolling, nierfunctie, leverfunctie, ionogram, CA 15.3 + hormonaal bilan.
* Beeldvorming

Longen

* RX thorax
* CT thorax
  + Niet verklaarde afwijkingen op RX thorax
  + Bij hoog risico tumoren – lokaal gevorderd stadium
  + Bij opstarten neo-adjuvante chemotherapie

Lever

* Echografie lever
* CT lever
  + Vermoeden van metastasen op echografie. o Suboptimale echografie (b.v. door obesitas). o Bij opstarten neo-adjuvante chemotherapie

Skelet

* Botscan
* Aanvullende gerichte RX/ NMR zo inconclusief

Axilla

* Echografie

Bij echografisch verdachte klieren : cytologische punctie**.**

**PET/CT in borstkanker**

**Staging:**

Stadium IIB & III (T1N2-3M0, T2N1-N3M0, T3N0-3M0)

**Recurrent disease:**

Klinisch vermoeden recidief of verhoogde tumormerker.

Restaging van bevestigd tumorrecidief op klassieke beeldvorming.

**Metastatic disease:**

Stadium IV:

Baseline PET vóór opstarten nieuwe behandeling (optioneel).

Opsporen van refractaire/metabool actieve letsels onder systemische behandeling bij klinisch vermoeden van progressieve ziekte of toename van de tumormerker zonder duidelijke progressie op klassieke beeldvorming.

Referenties:

J Natl Cancer Inst 2012; 104: 1879–1887 Cancer Imaging. 2014; 14(1): 13.

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:1417–1419

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2015) 42:377–385 J Nucl Med 2016; 57:17S–26S J Clin Oncol 34:1889-1897.

## 1.3 Indeling : TNM seventh edition 2009

• **De T indeling**

Tis carcinoma in situ

Tis (LCIS) lobulair carcinoma in situ

Tis (DCIS) ductulair carcinoma in situ

Tis (Paget) Paget van de tepel zonder tumor

T1 diameter <= 2 cm o T1mic: micro-invasie < 0.1 cm T1a: > 0.1 cm en <= 0.5 cm T1b: > 0.5 cm en <= 1.0 cm T1c: > 1.0 cm en <= 2.0 cm

T2 diameter > 2 cm en <= 5 cm

T3 diameter > 5 cm

T4 invasie in de wand of de huid

T4a: invasie in de thoraxwand (omvat ribben, intercostaal spieren, m. serratus anterior maar niet de m. pectoralis)

T4b: oedeem en / of ulceratie van de huid of satelliet huidnodule in zelfde borst

T4c: combinatie van T4a en T4b T4d: mastitis carcinomatosis

• **De pN indeling**

N0: geen lymfeklier aantasting

Isolated tumor cells (ITC): < 0.2 mm = N0

|  |  |
| --- | --- |
| N1mi: | micrometastasen: > 0.2 mm en <= 2 mm |
| N1: | 1-3 pathologische ipsilaterale axillaire klieren; *en/of* klieren t.h.v. mammaria interna ontdekt met positieve sentinel maar niet klinisch ontdekt.  N1a : metastasen in 1-3 axillaire klieren waarvan tenminste 1 > 2 mm. N1b : positieve mammaria interna klieren (micro/macro) ontdekt bij sentinel maar niet klinisch.  N1c : 1-3 positieve axillaire klieren en positieve mammaria interna  (micro/macro) ontdekt bij sentinel maar niet klinisch. |
| N2: | 4-9 positieve ipsilaterale axillaire klieren *of* klinisch gedetecteerde ipsilaterale mammaria interna klieren in de afwezigheid van positieve axillaire klieren.  N2a: 4-9 positieve axillaire klieren waarvan tenminste 1 > 2 mm.  N2b : metastasen in klinisch gedetecteerde mammaria interna klieren in |
|  | afwezigheid van positieve axillaire klieren. |
| N3: | N3a : metastasen in > 10 axillaire lymfeklieren of metastasen in infraclaviculaire klieren.  N3b : metastasen in klinisch gedecteerde ipsilaterale mammaria interna klieren in aanwezigheid van positieve axillaire klieren; *of* metastasen in > 3 okselklieren én mammaria interna met micro/macroM+ ontdekt bij sentinel maar niet klinisch. |
|  | N3c : metastasen in ipsilaterale supraclaviculaire klieren. |

Klinisch gedetecteerde mammaria interna = ontdekt met beeldvorming ( NIET op scintigrafie) of bij verdacht klinisch onderzoek of macrometastasen bevestigd met FNAC. Niet -klinisch gedecteerd betekent niet ontdekt op beeldvorming (behalve scintigrafie) of niet ontdekt bij klinisch onderzoek.

* **De M indeling**

M0 : geen metastasen op afstand. M1 : metastasen op afstand.

**Nottingham combined histologic grading system**

**Tubuli:**

* graad I = > 75% tubuli
* graad II = 10à 75% tubuli
* graad III = < 10% tubuli

**Nucleair pleomorfisme:**

* graad I:uniforme regelmatige kernen, geen opvallende nucleolen
* graad II:matige varieatie, 1 prominente nucleool
* graad III:sterke pleomorfie , meerdere nucleolen

**Aantal mitosen: Afhankelijk van de velddiameter:**

Bij een velddiameter van 0.56 mm (cfr microscopen AZ Delta en Tielt):

* graad I: 0-8/10 HPF
* graad II: 9-17/10 HPF
* graad III: >17/10 HPF

**Histologische grading = optellen van alle scores:**

* graad I: score 3-5
* graad II: score 6-7
* graad III: score 8-9

Dit dient op alle invasieve tumoren te worden toegepast ongeacht het histologisch type en heeft ± een even belangrijke prognostische betekenis als lymfeklieren.

**Indeling : histologische types (WHO classification of tumors of the breast, 4th edition; S. Lakhani, I.Ellis, S. Schnitt, P. Hoon Tan, M. van de Vijver;2012)**

**Carcinoma in situ**

* DCIS of ductaal carcinoma in situ

Architecturale patronen : comedo, Paget, cribriform, micropapillair,

papillair, solied

Nucleiare grad 1 (goed gedifferentieerd), 2 (matig

gedifferentieerd), 3 (weinig gedifferentieerd)

* + LCIS of lobulair carcinoma in situ

Klassiek type

Pleomorf type : prominente nucleaire atypie; associatie met

comedonecrose en/of calcificaties

**Invasief carcinoma**

* + micro-invasief carcinoma o ductaal
  + lobulair (klassiek of variant: solied, alveolair, pleomorf, zegelringcel, histiocytoid)
  + mixed (ductale en lobulaire kenmerken); variant: tubulolobulair
  + mucineus
  + papillair o micropapillair
  + tubulair o cribriform
  + carcinoma met medullaire kenmerken (medullair carcinoma, atypisch medullair carcinoma, carcinoma met medullaire kenmerken).
  + metaplastisch (squameuse differentiatie, spindle cell differentiatie, heterologe differentiatie, laaggradig adenosquameus carcinoma,

fibromatosis-like, myo-epitheliaal carcinoma)

* + adenoid cystic carcinoma
  + met endocriene differentiatie (atypisch carcinoid, small cell carcinoma, grootcellig neuro-endocrien carcinoma)
  + apocrien o inflammatoir
  + zeldzame varianten: secretoir carcinoma, carcinoma met osteoclast-like giant cells, lipid-rich en glycogen-rich carcinoma, pleomorf carcinoma, carcinoma met choriocarcinomateuse kenmerken, mucineus cystadenocarcinoma, carcinoma met melanotische kenmerken, acinic

cell carcinoma, sebaceus carcinoma, zegelringcelcarcinoma

**Clinicopathologische definities van biologische/intrinsieke subtypes (cfr. St Gallen international expert consensus meeting 2013):**

* **luminal A**: ER en PR positief; Her2 negatief, lage Ki67 (< 20%)
* **luminal B**:

 **luminal B, Her2 negatief**: ER positief, Her2 negatief en minstens 1van de volgende kenmerken : hoge Ki 67 index (> 20%) en/of PR laag of negatief (< 20 % aankleurende cellen).

 **luminal B, Her2 positief**: ER positief, Her2 amplificatie; om het evenwelk % Ki67 en om het even welke PR status

* **Her2 positief (niet luminal)**: HER2amplificatie; ER/PR negatief.
* **Triple negatief**: ER/PR negatief, Her2 negatief.

Deze informatie wordt niet standaard opgenomen in het verslag, maar kan vlot afgeleid worden uit hormoonreceptorstatus, Her2status en proliferatie- index. \*basal-like carcinoma is één van de intrinsieke subtypes, gedefinieerd op basis van gene expression profiling. Er is nog geen consensus over een clinicopathologische definitie. Gebruik van CK5/6, CK14 en/of EGFR wordt gesuggereerd. Op vandaag zijn hier nog geen therapeutische consequenties aan verbonden: deze bepalingen worden dan ook niet routinematig uitgevoerd.

Op indicatiestelling op het multidisciplinair overleg (MOC) kan een paraffineblok van een invasieve borsttumor doorgestuurd worden voor gene expression profiling d.m.v. Mammaprint techniek naar UZ Leuven of Agendia i.k.v. het pilootproject opgestart door het RIZIV.

Op vraag van de clinicus kan next generation sequencing uitgevoerd worden, bij

voorkeur op een paraffineblok van een resectiestuk, voor nazicht op mutaties in BRCA1/2, TP53, PIK3CA, ESR1,ERBB2, ERBB3 en GATA3.

### **1.4** **Genetisch testen erfelijk borst- en/of eierstokkanker (HBOC)**

**E RICHTLIJNEN DIENST MENSELIJKE ERFELIJKHEID UZ GENT FEBRUARI**

**2020**

**1. Inleiding: kanker en erfelijkheid**

In essentie is kanker steeds een genetische aandoening. De meeste vormen van kanker komen sporadisch voor en ontstaan door het accumuleren van *somatische* genetische afwijkingen. Deze genetische afwijkingen, of ook mutaties, komen enkel in de maligne cellen voor en kunnen dus niet aan de basis liggen van een overerfbaar kenmerk. In sommige gevallen echter wordt het ontstaan van kanker veroorzaakt door het overerven van een genetische afwijking: we spreken dan van een *constitutionele* of *germinale* mutatie.

Aanwijzingen dat kanker in een bepaalde familie erfelijk bepaald is, zijn de volgende:

* het ontstaan van kanker op ongewoon *jonge leeftijd;*
* belaste *familiale voorgeschiedenis;*
* het vaststellen van *zeldzame tumoren* bij verschillende familieleden;
* het diagnosticeren van *verschillende primaire tumoren* bij één individu;
* het voorkomen van *bilaterale tumoren* in gepaarde organen;
* de associatie van kanker aan *aangeboren afwijkingen.*

Wanneer in een familie op basis van bovenstaande criteria een erfelijk kankersyndroom wordt vermoed, kan het aanvragen van genetisch advies en het opstarten van moleculair genetisch onderzoek aangewezen zijn.

Het ontstaan van kanker in erfelijke kankersyndromen volgt het Knudson model, dat stelt dat voor tumor initiatie in erfelijke vormen van kanker één genetische afwijking aangeboren is, terwijl in de sporadische vormen beide mutaties verworven zijn (cf. Figuur 1).

De verschillende genetische defecten die een etiologische rol spelen in de meeste familiale kankersyndromen, werden inmiddels gekarakteriseerd. In een familie waarin een bepaalde klinische diagnose werd gesteld, kan dus in de meeste gevallen mutatie-analyse van het causale gen opgestart worden.



*Figuur 1: Het Knudson model. In erfelijke kankersyndromen wordt het ontstaan van kanker bevorderd door het overerven van een genetische afwijking in een tumor supressor gen: wanneer in een bepaald weefsel in een bepaalde cel een bijkomende genetische afwijking (vaak een chromosomale deletie) in het andere allel ontstaat, betekent dit een eerste stap in het ontstaan van een tumor.*

Zo kan een klinische diagnose bevestigd worden door moleculair genetisch onderzoek, wat belangrijke implicaties kan hebben voor therapeutische en preventieve beslissingen en voor het organiseren van controle-onderzoeken binnen een familie. Door het aantonen van een mutatie in een familie wordt het ook mogelijk niet-aangetaste verwanten te onderzoeken voor dragerschap (het *presymptomatisch* onderzoek).

In wat volgt bespreken we kort de familiale en erfelijke vormen van borstkanker en de rol die het genetisch onderzoek in deze families kan spelen.

**2. Familiale voorgeschiedenis als risicofactor: familiale en erfelijke borstkanker** Borstkanker is een frequente aandoening: ongeveer één op acht vrouwen zal in haar leven ooit borstkanker ontwikkelen. Dit betekent dat de meeste personen wel iemand in hun familie hebben die borstkanker gehad heeft. In de overgrote meerderheid van de gevallen berust dit niet op een genetische afwijking die het risico op borstkanker in zeer belangrijke mate verhoogt. Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen een belaste familiale voorgeschiedenis voor borstkanker en de echte erfelijke vormen van borstkanker veroorzaakt door een mutatie in één van de borstkankergenen.

Een belaste familiale voorgeschiedenis is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van borstkanker. Het risico om zelf borstkanker te krijgen, is groter naarmate er meer familieleden zijn die borstkanker gehad hebben, naarmate deze familieleden jonger waren bij de diagnose van borstkanker en naarmate deze familieleden dichter verwant zijn. Enkele voorbeelden kunnen dit verduidelijken:

* Wanneer er één eerstegraadsverwante (bv. een moeder of een zus) met borstkanker is, dan is er een 1,8-voudig risico om borstkanker te ontwikkelen in vergelijking met een vrouw zonder eerstegraadsverwanten met borstkanker.
* Wanneer er twee eerstegraadsverwanten met borstkanker zijn, dan is er een 2,9-voudig risico om borstkanker te ontwikkelen in vergelijking met een vrouw zonder eerstegraadsverwanten met borstkanker.
* Wanneer er drie of meer eerstegraadsverwanten met borstkanker zijn, dan is er een 3,9-voudig risico om borstkanker te ontwikkelen in vergelijking met een vrouw zonder eerstegraadsverwanten met borstkanker.
* Wanneer er één eerstegraadsverwante met borstkanker is en deze borstkanker opgetreden is op een leeftijd jonger dan 35 jaar, dan is er een 2,9-voudig risico om borstkanker te ontwikkelen in vergelijking met een vrouw zonder eerstegraadsverwanten met borstkanker.
* Wanneer er één eerstegraadsverwante met borstkanker is en deze borstkanker opgetreden is op een leeftijd ouder dan 60 jaar, dan is er een 1,5-voudig risico om borstkanker te ontwikkelen in vergelijking met een vrouw zonder eerstegraadsverwanten met borstkanker.

Bij ongeveer 5 tot 10 % van de patiënten met borstkanker is er een genetische afwijking aanwezig die zorgt voor een sterk verhoogd risico op borstkanker. Bij het erfelijkheidsonderzoek wordt het ―hereditary breast and ovarian cancer‖ (HBOC)panel onderzocht, bestaande uit de borstkanker predispositiegenen (*BRCA1, BRCA2, PALB2, TP53, CHEK2* en *ATM*) en ovariumcarcinoom predispositiegenen (*BRCA1, BRCA2, BRIP1, RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2* en *MSH6*).

Er zijn enerzijds de genen met hoge penetrantie, zoals *BRCA1, BRCA2 en PALB2,* waar het risico op borst- en/of eierstokkanker zeer sterk verhoogd is (60 – 80% lifetime risk). Anderzijds zijn er ook genen met een matige penetrantie, zoals *CHEK2* en *ATM,* waar het risico matig verhoogd is (gemiddeld 30% lifetime risk). Bij deze genen met matige penetrantie spelen er vermoedelijk ook familiale factoren een rol in het ontstaan van borstkanker in de familie, waardoor in sommige families het risico op borstkanker hoger of lager ligt dan deze 30%. Daarnaast kunnen vrouwen die de mutatie niet overerfden, wel nog belast zijn met deze familiale risicofactoren, waardoor hun risico niet noodzakelijk op het bevolkingsrisico ligt. Daarom wordt in deze families soms ook aan niet-draagsters screening aangeboden op iets jongere leeftijd. In de nationale HBOC richtlijnen kan meer informatie over de specifieke risico‘s en aanpak gevonden worden:

[https://www.college-genetics.be/nl/voor-de-professionele/good-practice-et-richtlijnen-voorberoepsbeoefenaars/richtlijnen.html](http://iportal.azdelta.be/management/hyperlinkloader.aspx?hyperlinkid=fded2044-8686-4abb-854f-0ba38a4bdafa)  **Clinical guidelines\_HBOC\_management**

Indien men geen genetische defecten kan aantonen en de stamboom wijst op een matig tot sterk verhoogd risico op borstkanker, dan gaat men uit van een **familiale borstkanker**. Een erfelijke oorzaak kan echter nooit met zekerheid worden uitgesloten (bijv. mutaties in andere nog niet gekende genen). Men vermoed echter dat in familiale borstkanker multifactoriële erfelijkheid, al dan niet samen met omgevingsfactoren, een belangrijke rol speelt. Borstkanker wordt hier dus vermoedelijk veroorzaakt door het overerven van verschillende eerder subtiele genetische varianten of polymorfismen, die samen en in interactie met omgevingsfactoren het risico op het ontwikkelen van borstkanker beïnvloeden. Op dit ogenblik is er slechts een beperkte kennis over de mogelijke betrokken genetische varianten en is de klinische relevantie van de geïdentificeerde varianten onduidelijk. De mogelijkheden voor het aanbieden van moleculair genetische diagnostiek in familiale borstkanker zijn daarom momenteel zeer beperkt. In bepaalde gevallen kan het zinvol zijn om mutatieanalyse van het HBOC-paneluit te voeren (cfr. infra), zodat geen echte erfelijke borstkanker over het hoofd wordt gezien.Indien geen klassieke genetische afwijking kan aangetoond worden, dan zullen we op geleide van de familiale belasting het risico op borstkanker trachten in te schatten en op basis hiervan richtlijnen voor preventie en vroegdiagnose specifiëren.

**3. Indicaties voor genetisch advies**

Zoals hierboven al gesuggereerd werd, kan een jonge leeftijd bij diagnose of een sterke familiale belasting een reden zijn om moleculair genetisch onderzoek op te starten.

In het algemeen kan verwijzing voor genetisch onderzoek bij een patiënte met borstkanker zinvol zijn als de persoonlijke of familiale voorgeschiedenis voldoet aan één van volgende criteria:

* diagnose op een leeftijd ≤ 40 jaar;
* diagnose op een leeftijd ≤ 50 jaar en een familielid met borstkanker op ≤ 50 jaar;
* diagnose op een leeftijd ≤ 50 jaar en een familielid met eierstokkanker;
* diagnose op een leeftijd ≤ 50 jaar en niet-informatieve familiale context;
* diagnose op een leeftijd ≤ 60 jaar en ―triple negatieve‖ tumor (afwezigheid van oestrogeenreceptoren, afwezigheid van progesteronreceptoren en afwezigheid van Her2/Neu amplificatie);
* diagnose van een tweede, onafhankelijke borstkanker (waarbij de eerste borstkanker werd vastgesteld op ≤ 50 jaar);
* diagnose op om het even welke leeftijd en ook diagnose van eierstokkanker;
* diagnose op om het even welke leeftijd en twee familieleden met borstkanker;
* diagnose op om het even welke leeftijd en een mannelijk familielid met borstkanker. Op de raadpleging Genetica wordt de indicatie voor genetisch onderzoek afgetoetst aan de:

**BeSHG testing criteria** **voor HBOC** [(http://www.beshg.be/index.php?page=guidelines](http://iportal.azdelta.be/management/hyperlinkloader.aspx?hyperlinkid=1a53a7a1-15fb-4689-b4e0-2014b6337d91) ‖Guidelines for gene analysis for HBOC”)

In geselecteerde gevallen kan het overwogen worden om bij een vrouw zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker moleculair genetisch onderzoek op te starten, bv. als er een heel sterke familiale belasting is en alle aangetaste familieleden overleden zijn. Een normaal resultaat in dergelijke context moet echter steeds als niet-informatief worden beschouwd en mag niet tot geruststelling leiden, omdat we niet weten of de door borstkankeraangetaste verwanten draagster waren van een erfelijke mutatie. Om nietinformatieve resultaten te vermijden, zullen we, als een vrouw komt consulteren zonder persoonlijke voorgeschiedenis van borstkanker, bij voorkeur het moleculair genetisch onderzoek van het HBOC-panel opstarten bij een familielid dat al borstkanker heeft doorgemaakt.

1. **Praktische aspecten van het moleculair genetisch onderzoek**

De mutatie-analyse van de HBOC-panel gebeurt op een bloedstaal (preferentieel minimaal 2 EDTA tubes). Dit is een arbeidsintensief onderzoek, omdat de volledige coderende sequentie van beide genen met meerdere technieken wordt onderzocht. De totale duur van dit onderzoek neemt een zestal maanden in beslag. Het onderzoek wordt terugbetaald, waarbij het remgeld voor de patiënt 8,68 euro per gen bedraagt. Het moleculair genetisch onderzoek wordt enkel gestart na grondige uitleg aan en overleg met de patiënt, waarbij aan de patiënt gevraagd wordt om schriftelijk toestemming te geven voor het onderzoek. Erfelijkheidsonderzoek kan een noodzaak tot psychologische begeleiding en ondersteuning doen ontstaan: bij elk poliklinisch contact wordt deze noodzaak geëvalueerd en indien nodig aangeboden vanuit ons centrum.

1. **Aanpak na het detecteren van een *BRCA1* of *BRCA2* mutatie**

De nationale richtlijnen omtrent de opvolging en aanpak bij patiënten met een mutatie in een HBOC-gen kunnen teruggevonden op de website van de college of genetics:

[https://www.college-genetics.be/nl/voor-de-professionele/good-practice-et-richtlijnen-voorberoepsbeoefenaars/richtlijnen.html](http://iportal.azdelta.be/management/hyperlinkloader.aspx?hyperlinkid=8c0c7f45-f40d-493b-8416-7f3326d245cf)  **Clinical guidelines\_HBOC\_management**

Het detecteren van een HBOC-mutatie opent ook de mogelijkheid om andere, nog niet aangetaste, familieleden te onderzoeken voor dragerschap. Kinderen, broers en zussen van een persoon met een mutatie hebben elk 50 % kans om drager te zijn van dezelfde mutatie. Dergelijk presymptomatisch onderzoek wordt alleen opgestart bij personen ouder dan 18 jaar, omdat we weten dat een mutatie in één van de HBOC-genen nog geen problemen veroorzaakt op kinderleeftijd en omdat we het belangrijk vinden dat ieder individu zelfstandig en onafhankelijk kan beslissen, na grondige counseling door een klinisch geneticus, of hij/zij een genetische test wil laten uitvoeren.

De diagnose van dragerschap voor een HBOC*-*mutatie is niet altijd gemakkelijk om te verwerken en kan onzekerheid, negatieve gevoelens en angst voor de toekomst met zich meebrengen. Vanuit ons centrum wordt, naast het contact met de arts, ook de mogelijkheid tot begeleiding en ondersteuning door een psycholoog voorzien. Daarnaast kan het voor sommigen ook een hulp zijn om in contact te komen met lotgenoten. Dit laatste is mogelijk via Natarelle, wat een steungroep is voor iedereen die familiaal belast is met borst- en eierstokkanker (http://www.natarelle.be).

**6. Genetische counseling**

Het geven van genetisch advies en het verstrekken van informatie over erfelijkheid en over het moleculair genetisch onderzoek (genetische counseling) behoren integraal tot het erfelijkheidsonderzoek in de brede zin van het woord en behoren tot het domein van de klinisch geneticus.

In het counselinggesprek worden de verschillende aspecten en implicaties van het erfelijkheidsonderzoek besproken. Meer concreet omvat dit de volgende punten, waarvan bespreking noodzakelijk is voor een volwaardig ―*informed consent*‖ van de patiënt:

* het doel van het erfelijkheidsonderzoek;
* het verloop van het erfelijkheidsonderzoek;
* de implicaties van zowel negatieve als positieve testresultaten en de mogelijkheid tot het inschatten van het risico op het ontwikkelen van kanker zonder het uitvoeren van erfelijkheidsonderzoek;
* de mogelijke preventieve maatregelen;
* het risico op dragerschap bij kinderen;
* het recht om niet onderzocht te worden;
* de betrouwbaarheid van het erfelijkheidsonderzoek;
* de nadelen van erfelijkheidsonderzoek;
* de confidentialiteit van de testresultaten;
* de mogelijkheid dat geen bijkomende informatie zal bekomen worden na het vervolledigen van het onderzoek;
* de kostprijs van het erfelijkheidsonderzoek.

Algemeen wordt mutatie-analyse bij voorkeur opgestart bij een individu bij wie de kans het grootst is dat de genetische afwijking daadwerkelijk aanwezig is. In het geval van de familiale kankersyndromen is dit dus bij een persoon die al kanker heeft ontwikkeld: we spreken dan van een **diagnostisch genetisch onderzoek**. Dit betekent dus dat bij het vermoeden van een familiaal kankersyndroom het best is dat een familielid met een voorgeschiedenis van kanker zich op onze raadpleging aanbiedt, eerder dan een persoon met een blanco oncologische voorgeschiedenis.

Een bijzondere vorm van genetisch onderzoek is het **presymptomatisch onderzoek**. Dit houdt in dat bij een persoon die nog geen klinische manifestatie van dragerschap heeft ontwikkeld, genetisch onderzoek wordt uitgevoerd om bij hem of haar de dragerschapstatus te bepalen. Meestal wordt dit onderzoek slechts uitgevoerd indien bij een aangetast familielid door diagnostisch onderzoek een mutatie werd aangetoond. Het resultaat van het presymptomatisch onderzoek kan zeer verstrekkende gevolgen hebben voor een individu. In de familiale kankersyndromen betekent dit concreet dat een persoon een bijzonder hoog risico kan hebben om kanker te ontwikkelen. Het vernemen van een dergelijk resultaat geeft uiteraard aanleiding tot angst en ongerustheid. Meestal hebben deze personen al iemand uit hun intieme kring aan kanker verloren. Het besef dat de kans bestaat dat ook zij dit ziekteproces moeten doormaken, jaagt veel mensen schrik aan en doet hen vragen stellen over lijden, verlies en afscheid. Om die reden gaan we voor het uitvoeren van een presymptomatisch onderzoek nooit over één nacht ijs. Het is belangrijk dat we bij personen die voor dit onderzoek consulteren, grondig evalueren of zij hun dragerschapstatus weldegelijk willen kennen en hoe zij met deze informatie zullen omgaan. De implicaties van een positief en negatief testresultaat worden daarom uitvoerig met de patiënt besproken. Vóór het eigenlijke onderzoek zal om dezelfde redenen de patiënt ook contact hebben met één van de psychologen van onze dienst. Hierbij zal de psycholoog aftoetsen hoe de patiënt staat tegenover kanker en erfelijkheidsonderzoek. Er wordt ook een analyse gemaakt van de intra-familiale relaties en van de sociale netwerken van de patiënt. Zo nodig wordt er psychometrisch onderzoek verricht voor het detecteren van de aanwezigheid van een subklinische depressie. Op deze wijze proberen we de patiënt en zijn of haar omgeving zo goed mogelijk voor te bereiden op een ongunstig testresultaat (het aantonen van dragerschap van de familiale mutatie).

Presymptomatisch onderzoek wordt meestal slechts uitgevoerd nadat bij een aangetaste verwante de causale mutatie in een familie werd geïdentificeerd via diagnostisch genetisch onderzoek. In sommige gevallen, wanneer bv. geen aangetaste verwanten meer in leven zijn, kan overwogen worden om toch presymptomatisch onderzoek als het eerste onderzoek in een familie op te starten. In dit geval zal een normaal genetisch resultaat steeds als nietinformatief beschouwd moeten worden en zal het normale resultaat dus niet kunnen bijdragen tot het bepalen van het risico op het ontwikkelen van kanker bij de persoon bij wie de test werd uitgevoerd. Enkel wanneer in deze setting een causale mutatie aangetoond wordt, wordt bij deze persoon een sterk gestegen risico op het ontwikkelen van kanker bevestigd.

# 2. Behandeling

## 2.1 In situ carcinoom

2.1.1 Lobulair carcinoma in situ Tis (LCIS) – atypische lobulaire hyperplasie

Algemeen :

Meestal toevallige vondst in een resectie specimen. Gemiddelde leeftijd 44-46 jaar.

Niet zichtbaar op beeldvorming behalve pleomorfe variant dikwijls bilateraal (25-35 %) en multicentrisch.

Geen precursor letsel voor invasief mammacarcinoma.

LCIS is wel een risicofactor op bilateraal invasief duct/lob ca – meestal duct ca. Relatief risico op ontwikkelen van een invasief carcinoma bij LCIS is 7-18 keer groter dan in de normale populatie.

### Pleomorf LCIS:

Biologisch agressiever

Hoger risico op invasief pleomorf lobulair carcinoma.

Te behandelen zoals DCIS.

Standaard aanpak:

Observatie (levenslang ) met jaarlijkse mammografie.

LCIS met een afwijkende beeldvorming/kliniek is STEEDS een indicatie voor verder onderzoek – multidisciplinaire bespreking!!

Afwijkende procedures:

Tamoxifen (pre-postm.) of raloxifen (postm.) kan overwogen worden (maar is niet terugbetaald). Te overwegen bij patiënten met andere risico factoren voor borstkanker. De voor-en nadelen dienen hier overwogen te worden. Bilaterale mastectomie met reconstructie in speciale omstandigheden. IBIS II studie Jack Cuzick. The Lancet dec 2013.

* Prevention trial anastrzaole bij 4000 high risk postmenopauzale dames met verhoogd risico op borstca ( familial – atypia/LCIS op biopsie-dense breast).
* Risico op borstca halveert van 9/1000 naar 4.5/1000 o Absoluut -2.3% BC risk o Minder high grade breast cancers.
* Niet terugbetaald in België.

2.1.2 Ductaal carcinoma in situ Tis (DCIS) – atypische ductale hyperplasie

### Algemeen:

Vaak zichtbaar op mammo/echografie. Vaak multifocaal.

Is een premaligne letsel.

½ van de locoregionale recidieven zijn invasief.

10-20 % van de patiënten met DCIS ontwikkelen een contralateraal in situ of invasief carcinoom.

### Standaard aanpak

Heelkunde: tumorectomie of mastectomie:

Borstsparende chirurgie moet streven naar tumorvrije randen.

Een sentinelklierbioptie kan worden overwogen als er een risico is op invasie of micro-invasie bij een mastectomie of bij een tumorectomie. Bij hooggradig DCIS wordt aangeraden om een sentinelprocedure te doen aangezien er steeds een risico is op een invasieve componente.

Over de na te streven marge bij DCIS is veel discussie. NCCN guidelines : bredere marges = minder risico op lokaal herval. Een marge van < 1 mm is inadequaat. Wanneer de DCIS op mammografie microcalcificaties vertoont (wat meestal het geval is) is een controle radiografie van het operatiestuk aangewezen om de volledigheid van de excisie van de micro‘s en de randen te evalueren met nadien, waar dit van toepassing is, een controle RX mammografie 6 tot 8 weken na de ingreep voor de

start van de radiotherapie.

Re-resectie mag uitgevoerd worden om negatieve marges te bekomen bij patiënten die een borstsparende aanpak verkiezen.

Follow-up met jaarlijkse mammografie +/- echografie.

Mastectomie +/- reconstructie is aangewezen wanneer:

* De micro‘s zich verspreiden over meer dan 1 kwadrant van de borst.
* Blijvende positieve sectievlak(ken) na re-resectie.
* Geen mooi esthetisch resultaat met borstsparende heelkunde. Hier is eventueel mastectomie met reconstructie te verkiezen.
* De patiënte een mastectomie verkiest.
* Vroegere bestraling van de borst.

### Radiotherapie: na tumorectomie voor DCIS en pleomorf LCIS

<79 jaar: 16 x 2.65 Gy + boost 5 x 2 Gy = 52,4 Gy (21 fracties) 80+: 16 x 2.65 Gy zonder boost (16 fracties)

Overwegen om géén RT te geven enkel indien (mits aanvaarden van hogere kans op lokaal recidief) :

Klein letsel (<0.5 cm).

En unicentrisch.

En goed gedifferentieerd.

En > 70 jaar.

En marge > 1 cm.

Systemische therapie:

Bij ER + DCIS, bij LCIS. Tenzij als bilaterale mastectomie.

Overweeg lage dosis tamoxifen= 10 mg om de 2 dagen gedurende 3 jaar. Tamoxifen mylan bestaat in deelbare tabletten van 20 mg, 60 stuks.

Halvering aantal borstkanker events en drie keer minder contralateraal invasief borstcarcinoom.

Geen impact op globale overleving. Geen toename DVT/longembolen en endometriumcarcinoom, wel toename vapeurs. Te bespreken met patiënt:

enerzijds: er zijn voordelen en weinig risico’s, anderzijds geen obligate indicatie: ook zonder inname 80-90% kans dat er geen borstkanker events zijn en geen impact op OS.

De hormonale therapie dient 3-4 weken na de heelkunde opgestart te worden.

## 2.2 Het vroegtijdig invasief borstcarcinoom

2.2.1 Chirurgie

***2.2.1.1*** ***Borstsparende chirurgie, versus mastectomie***

**De keuze wordt bepaald aan de hand van verschillende overwegingen**

Alle patiënten worden voorgesteld op de pre-op MOC. Vrije keuze van de patiënte wordt gerespecteerd, voor zover dit oncologisch aanvaardbaar is.

De graad en spreiding van de tumor spelen een cruciale rol.

Borstsparende chirurgie in combinatie met radiotherapie is oncologisch evenwaardig aan mastectomie.

Het te verwachten esthetisch resultaat is onder andere afhankelijk van de grootte van de tumor versus het volume van de borst.

De globale medische constitutie van de patiënte (o.a. bijkomende levensduur beperkende factoren), de biologische leeftijd en de psychosociale context worden mee in overweging genomen. Radiotherapie kan soms vermeden worden door mastectomie.

De kans op lokaal recidief is veel groter bij jonge vrouwen (jonger dan 35 jaar) en bij vrouwen met een sterke familiale belasting en bij agressieve tumoren.

De mogelijkheid tot borstreconstructie (onmiddellijk of in tweede tijd) te bespreken met patiënte en vooraf op MOC te bespreken om vooral postoperatieve radiotherapie op een borstreconstructie te vermijden.

**Uitsluiting voor borstsparende chirurgie**

Diffuse verdachte microcalcificaties, verspreid over de ganse borst. Multifocale tumoren in verschillende kwadranten. Mastitis carcinomatosa T4.

Contra-indicaties voor radiotherapie: sclerodermie, actieve lupus en sclerodermie, ernstig long- of hartlijden, zwangerschap (in 1ste of 2de trimester, in 3de trimester RT postpartum), voorafgaande bestraling in hetzelfde veld.

Blijvende positieve sectievlak(ken) na borstsparende chirurgie gevolgd door ré-excisie.

Recidief na borstsparende heelkunde bij een patiënte die al radiotherapie gehad heeft.

**Borstsparende chirurgie: techniek**

Metalen clips te plaatsen : liefst 8 clips dus 4x2 clips rondom de chirurgische tumor holte en dit om de boost voor RT beter te kunnen lokaliseren op het tumorbed..

Markering van de randen en oriëntatie van het resectiestuk.

Bij niet palpabele tumoren wordt het resectiestuk onderzocht met mammografie of echografie om de volledigheid van de resectie van de tumor te bevestigen.

Bij voorkeur vers aan het laboratorium voor pathologie bezorgen. Indien niet mogelijk, fixatie in ruim volume10% gebufferde formol.

Ondubbelzinnig oriënteren o.b.v. lateraliteit en 2 aanduidingen in verschillende assen.

Na te streven tumorvrije marge bij invasieve tumoren : **NO INK ON INVASIVE** **TUMOR.** ASCO guidelines (SSO+ASTRO guidelines) gepubliceerd in JCO.

**Wondzorgbeleid bij borstsparende techniek :**

* steristrips met tensoplast sport compressieverband of honinggraatverband,
* verbanden worden 1 week dicht gelaten,
* na 1 week controle via huisarts of op postoperatieve multidisciplinaire raadpleging (moet nog uitgewerkt worden met huisartsen indien zij hiervoor open staan om dit routinematig te doen), zo controle bij de huisarts moet patiënte de week erna gezien worden op de postoperatieve multidisciplinaire raadpleging,
* (wondcontrole en MOC bespreking)

er wordt geprobeerd zoveel mogelijk via dagopname te werken > 1 overnachting in het ziekenhuis zo:

* + patiënte alleen is thuis,
  + patiënte na de middag geopereerd wordt,
  + risico patiënte voor complicaties,
  + meestal wordt geen drain geplaatst, zo nodig bij hoog risico patiënten ( > 70j, obesitas, …) kan de plaatsing van een piccolo overwogen worden.

**Re-interventie is nodig:**

Het snedevlak is positief = INK ON TUMOR. De kans op lokaal recidief is hier tenminste verhoogd met een factor 2 (cfr artikel ASCO guidelines).

Er zijn nog microcalcificaties op de postoperatieve mammografie van de

borst. De snedevlakken niet te beoordelen zijn.

Bij elk microscopisch positief snede vlak bij uitgebreid DCIS of Extensif Intraductal Carcinoma (wat overeenkomt met een DCIS component groter dan 25% van het volume van de invasieve tumor), zeker wanneer het EIC buiten de invasieve tumor gelegen is.

Zes weken wachten na eerste ingreep.

**Mastectomie:**

Eventuele clips op het tumorbed zo de tumor dicht tegen de fascia gelegen.

Mogelijkheid tot onmiddellijke reconstructie of reconstructie in tweede tijd preoperatief met patiënte te bespreken. Indicatie tot onmiddellijke reconstructie te bespreken op MOC om te vermijden dat nadien op een reconstructie bestraald moet worden.

**Wondzorgbeleid bij mastectomie :**

* steristrips met tensoplast sport compressieverband of honinggraatverband met compressieverband,
* verbanden worden opengemaakt tijdens de opname (dicht laten tot dag 2 na heelkunde),
* na 10-14 dagen moet patiënte gezien worden op de postoperatieve multidisciplinaire raadpleging,
* (wondcontrole en MOC bespreking),

Redon wordt verwijderd zo minder dan 30ml wondvocht.

Ontslag kan naar keuze van patiënt met of zonder redon, meestal tussen dag 3 en dag 5.

### ***2.2.1.2*** ***De oksel***

Contra-indicatie : bij gemetastaseerd mammaca wordt geen axillaire chirurgie doorgevoerd aangezien dit de prognose niet verbetert.

**Sentinelklierbopsie Procedure:**

Een 3-tal uren vóór de lymfoscintigrafie wordt peritumoraal radioactief Technetium ingespoten. Soms wordt de tracer de avond voordien ingespoten. Een lymfoscintigram wordt dan genomen en eventueel hete klieren worden aangeduid in de oksel. Bij niet palpabele tumoren gebeurt de injectie onder echografische of mammografische geleiding.

Zo er een naaldlokalisatie dient te gebeuren, gebeurt de inspuiting van Technetium op de dienst radiologie.

Bij een multifocale tumor wordt de tracer peri-areolair ingespoten.

Bij het begin van de ingreep wordt eventueel nog patent blue ingespoten in de tumor en wordt de tumor een tijdlang gemasseerd.

De oksel wordt dan geopend en de hete en de blauwe klieren worden verwijderd voor depsonderzoek + alle palpabele verdachte klieren.

Controle na resectie van de sentinelklier : de radio-activiteit in de oksel mag maximaal 10 % van de sentinel bedragen.

DEP cytologie (of evt vriescoupe): indien positief : volledig okselklierevidement

Inspectie van de axilla met resectie van andere verdachte palpabele klieren.

**Anatomopathologisch nazicht sentinel klier**

Sentinelklieren dienen zo snel mogelijk vers (ongefixeerd) naar het laboratorium

pathologie gebracht te worden de sentinelklier wordt door de patholoog in zo fijn mogelijke plakjes ( max. 2 mm dik) gelamelleerd loodrecht op de lengte-as van de lymfeklier en macroscopisch geïnspecteerd. Depcytologie van alle plakjes wordt gemaakt en met vriescoupekleuring aangekleurd. Bij twijfel kan geconverteerd worden naar een vriescoupe.

Voor definitief onderzoek wordt de sentinelklier volledig ingebed en in eerste tijd op

1 diepte onderzocht.

* Indien negatief of bij aanwezigheid van isolated tumor cells of micrometa‘s,

worden 3 bijkomende dieptes gemaakt met een interval van telkens 50µm en wordt per blok een immunohistochemische kleuring met een epitheelmerker (bv. MNF116, AE1-3, EMA ) uitgevoerd.

* Indien op de eerste diepte reeds een macrometastase aanwezig is, kunnen

de 3 bijkomende dieptes en de immunohistochemie achterwege gelaten worden.

IHC kleuring op sentinel blijft aangewezen aangezien dit het adjuvante beleid

kan bepalen. IHC kleuring van de sentinel heeft anderzijds géén invloed op

het heelkundig beleid. Een uitzondering zijn de lobulaire tumoren waar een

positieve sentinel dikwijls moeilijk te evalueren is op H/E alleen en waar IHC

noodzakelijk kan zijn.

**Indicaties voor sentinel procedure:**

Invasief borstcarcinoom, met uitzondering van de beschreven contra-indicaties (zie indicaties primair okselevidement).

DCIS waarbij een mastectomie gepland wordt (gezien dit achteraf niet meer mogelijk is in het geval er in de definitieve histologie toch een invasieve component zou vastgesteld worden).

DCIS met verhoogd risico op een invasieve componente (hooggradig DCIS of grote zone microcalcificaties).

**Indicaties primair okselevidement:**

Tumor: T4 of inflammatoir borstcarcinoom.

Pre-operatief cytologisch bewezen positieve okselklier(en) (FNAC of true-cut)

Voorafgaande radiotherapie of axillaire heelkunde

Zwangerschap : cfr richtlijnen up-to-date

* The safety and test performance of SLND during pregnancy has not been fully evaluated. Supravital dyes such as isosulfan blue dye should not be administered to pregnant women. Available data suggests that the dose of radiation to the fetus is minimal using radiocolloid during SLND and NCCN guidelines conclude that radiocolloid is safe during pregnancy. Nonetheless, guidelines from ASCO recommend against the use of SLND in pregnant women with early stage breast cancer

**Indicaties secundair okselevidement na sentinel procedure:**

1. Peroperatief positieve sentinel : okselklierevidement in dezelfde narcose.
2. Postoperatief macrometastase : keuze uit 3 mogelijkheden :

* Geen secundair okselklierevidement en dus geen behandeling van de axilla.
* Secundair okselevidement.
* Axillaire bestraling.

**Steeds op MOC individueel te beslissen!**

1. Indicatie voor secundair okselklierevidement als postoperatief een macrometastase en één van de volgende voorwaarden:
   1. Tumor > 4 cm
   2. Multifocale tumor
   3. Graad 3
   4. Hormoon receptor negatief
   5. Jonger dan 50 jaar
   6. Meer dan 2 positieve sentinelklieren
   7. Mastectomie
   8. Geen postoperatieve radiotherapie gepland

Opmerking : Geïsoleerde tumorcellen, micrometastasen en metastasen die enkel zichtbaar zijn op immunohistochemie (met uitzondering van de lobulaire carcinomen)

zijn geen indicatie voor een secundair okselklierevidement

1. Indien indicatie tot behandeling axilla o.v.v. okselevidement kan dit steeds vervangen worden door een axillaire bestraling. Overweeg onderstaande indicaties.

Indicatie : komt niet in aanmerking voor achterwege laten secundair okselklierevidement en voldoet aan alle 2 onderstaande voorwaarden:

1. Er is geen chemotherapie geïndiceerd. Rationale : in de AMAROS trial werd de axillaire bestraling onmiddellijk na de chirurgie uitgevoerd.

Uitstellen van deze radiotherapie tot na de chemotherapie werd niet bestudeerd.

1. Er is geen impact op de keuze van systemische therapie als er bijkomende klieren positief zouden zijn (vb Luminal B met 1 ongunstige factor waarbij het vinden van een 2de positieve okselklier het toepassen van chemotherapie impliceert).

In deze situatie is axillaire bestraling een elegant alternatief voor een secundair okselklierevidement. Een tweede ingreep is immers technisch moeilijker, psychisch meer belastend en verdubbelt de kans op lymfoedeem

ivg met axillaire bestraling.

Gerandomiseerd onderzoek wijst erop dat dit evenwaardig is aan een okselklierevidement (met wel nog maar vrij beperkte FU van 5 jaar) : AMAROS trial (als cN0, < 5 cm en geen neo-adjuvante chemo).

**Beleid van de axilla bij neo-adjuvante chemotherapie:**

Voor opstarten chemotherapie alsook na neoadjuvante chemotherapie (NACT)

steeds :

* + - * Klinisch onderzoek axilla.
      * Echografie (of NMR) axilla met punctie zo verdachte klieren.

1. Bij **negatieve axilla** vóór opstarten en blijvend na neoadjuvante chemotherapie (NACT) :

* Uitvoeren sentinelprocedure NA de chemotherapie : minstens 2 sentinelklieren

verwijderen.

* Zo ypN0 : geen OE.

Overweeg axillaire bestraling in uitzonderingsgevallen (gezien hoge vals negatieve sentinelratio na NACT 14.2%)

Zzo ypN+ : voorkeur voor ALND zeker zo >3 N+ of non sentinel N+.

* Zo 1-2N+ : axillaire bestraling ipv ALND.

1. Bij **positieve axilla** vóór opstarten neoadjuvante chemotherapie (NACT) :

* Zo cN2-3 : altijd ALND.
* Zo cN1 : clip plaatsing thv N+ pre NACT en echo axilla na NACT.
* Zo ycN1 : ALND.
* Zo ycN0 : sentinelklierprocedure met verwijderen geclipte N.
* Zo ypN0 (tenminste 3 sentinels) : axillaire bestraling.
* Zo ypN1 of sentinel niet gevonden : ALND.

### ***2.2.1.3 Pathologisch onderzoek van het operatiestuk***

Resectie stukken deze worden bij voorkeur vers aan het laboratorium voor pathologie bezorgd. Indien niet mogelijk, fixatie in ruim volume10% gebufferde formol.

Een resectiestuk dient ondubbelzinnig georiënteerd te zijn obv lateraliteit en 2 aanduidingen in verschillende assen (cfr. supra).

Mastectomies worden binnen het uur ingesneden om de fixatie te optimaliseren.

Het resectiestuk wordt versneden met inachtname van een fixatieduur tussen 6 en 48 uur.

Okselevidement: alle lymfeklieren dienen volledig ingebed te worden. Uitzondering:

grote, macroscopisch duidelijk aangetaste lymfeklieren waarbij inbedden van 1 doorsnede en noteren van de afmeting volstaat.

De patholoog zal het specimen verwerken zoals naar internationale standaard procedures bv protocols College of American Pathologists voor invasief borstcarcinoma en DCIS (beiden ge-updated december 2013) Het verslag van de patholoog zal dan ook alles bevatten wat in dergelijke standaard procedures vermeld staat en onderaan dit rapport zal nogmaals vermeld worden wat nuttig en nodig is om de pTNM van 2009 in te vullen.

Pathology report checklist:

Resecties:

* type resectie en lateraliteit;
* afmetingen en gewicht specimen;
* macroscopische bevindingen : ≠ tumoren, lokalisatie;
* invasieve tumor: diameter, type, gradering, stromareactie, necrose;
* +/- carcinoma in situ (met gradering, +/- necrose, +/- calcificatie, +/-uitgebreidheid);
* +/- lymfevat-, bloedvat- of perineurale invasie,
* minimale letselvrije marge;
* bevindingen in ad randombiopten;
* bij mastectomie: tepelbiopt +/- morbus paget, +/- carcinoma in situ in galactoforen, +/- invasie thoraxwand/musc pectoralis, +/- huidinvasie, ulceratie;
* lymfeklieren: totaal aantal, aantal positieve, +/- kapseldoorbraak;
* (+raming extent kapseldoorbraak), afmeting grootste positieve lymfeklier;
* hormoonreceptoren, Her2bepaling, proliferatie-index;
* bij neo-adjuvante behandeling : treatment effect;
* TNM.

Nota 1 : TIL‘s of tumor infiltrating lymfocytes. Aanwezigheid van TIL‘s bij triple negatieve tumoren : prognostisch beter, doen het ook beter op neo-adjuvante chemotherapie. Aanwezigheid van TIL‘s bij Her2 positieve ziekte : beter effect van H2 en chemo. Gegevens van San Antonio Breast Cancer Conference 2013.

Nota 2 (louter wetenschappelijk) : PI3K-CA mutant en loss pTen : resistentie Herceptin.

**Hormoonreceptorbepalingen, Her2bepaling, proliferatieindex:**

Voor het waarborgen van de kwaliteit dienen deze immunohistochemische bepalingen te gebeuren op optimaal gefixeerd materiaal (gefixeerd max. 1

uur na afname; fixatieduur tussen 6 en 48 uur).

Voor waarborgen van de kwaliteit van de bepalingen, is het raadzaam deel

te nemen aan externe kwaliteitsbeoordelingen.

Rapportering van de hormoonreceptorstatus gebeurt volgens de Quickscore

(= Allred Score) met vermelden van proportionele score (1 = < 1%, 2 = 1-10%, 3 = 11-33%, 4 = 34-66%, 5 = 67-100%), intensiteitsscore (0 = negatief, 1= zwak positief, 2 = matig sterk positief, 3 = sterk positief) en totale score (tussen 0 en 8).

Hormoonreceptoren worden als positief beschouwd vanaf 1% positieve cellen overeenkomend met proportionele score 2, ongeacht de intensiteitsscore.

Rapportering van de immunohistochemie voor de evaluatie van de Her2 status gebeurt conform de ASCO guidelines.

* Score 0 = negatief: geen immunoreactiviteit of immunoreactiviteit in maximaal 10% van de tumorcellen.
* Score 1 = negatief: zwakke, partiële membraanaankleuring in >

10% van de tumorcellen.

* Score 2 = equivocal: zwakke tot matige complete membraanaankleuring in > 10% van de tumorcellen of sterke circumferentiële membraanaankleuring in <10% van de tumorcellen.
* Score 3 = positief: sterke circumferentiële membraanaankleuring in > 10% van de tumorcellen.

FISHanalyse voor HER2amplificatie gebeurt bij alle tumoren met een immunohistochemische Her2bepaling met resultaat score 2 en score 3. FISHanalyse is ook geïndiceerd bij triple negatieve tumoren. FISHanalyse voor Her2amplificatie wordt bij voorkeur uitgevoerd op een representatieve paraffineblok van het resectiestuk (ruimere hoeveelheid tumor, minder kans op ‗afzwemmen‘ van de coupe tijdens de procedure).

De proliferatie-index wordt bepaald dmv een immunohistochemische kleuring voor Ki67. Het gebied met het hoogste percentage tumorcellen dient te worden gerapporteerd. De cut-off voor onderscheid tussen ‗luminal A‘ en ‗luminal B‘ tumoren is op de St Gallen international expert consensus meeting van 2013 vastgelegd op 20%.

2.2.2 Radiotherapie

#### - Invasief carcinoma na borstsparende heelkunde

#### **Bij negatieve axilla (ook bij ITC en micrometastasen) :**

1. RT Borst (altijd na borstsparende heelkunde), geen klierstreek bestraling

16 x 2.65 Gy + boost 5 x 2.65 Gy = 55.65 Gy (21 fracties)

80+: 16 x 2.65 Gy zonder boost (16 fracties)

Zo positieve sectievlakken : boost 7 x 2.65 Gy

Zo > 80 jaar , of zeer freel , enkel bestraling borst : 5 x 5,2 Gy (1 week)

1. Overweeg RT P(parasternaal) bij aankleuring parasternale klierregio op lymfescintigrafie (cave RT MI bij Herceptin). Indien ook RT P : 16 x 2.65 Gy

**Bij positieve axilla na okselevidement (niet bij ITC en niet bij micrometastasen)** :

1. RT Borst (altijd na borstsparende heelkunde) en med sub, LII-III, Rotter

16 x 2.65 Gy + boost 5 x 2.65 Gy = 55.65 Gy (21 fracties)

80+: 16 x 2.65 Gy zonder boost (16 fracties)

Zo positieve sectievlakken : boost 7 x 2.65 Gy

1. Overweeg RT P bij mediane tumoren en/of bij aankleuring parasternale klierregio op lymfescintigrafie ( cave RT MI bij Herceptin)
2. RT P vanaf N2 :16 x 2.65 Gy

**Bij positieve axilla met mogelijks resttumor of bij positieve sentinel (niet bij micrometastasen of bij ITC) zonder okselevidement (AMAROS)** :

1. RT Borst (altijd na borstsparende heelkunde)

16 x 2.65 Gy + boost 5 x 2.65 Gy = 55.65 Gy (21 fracties)

80+: 16 x 2.65 Gy zonder boost (16 fracties)

Zo positieve sectievlakken : boost 7 x 2.65 Gy

1. RT med subcl, L I-II-III, Rotter en eventueel parasternaal :

Dosis : 16 x 2.65 Gy

Zo nodig axilla boost 5-7 x 2.65 Gy

• Wanneer aanwijzingen voor achtergebleven tumorcellen in de axilla, op individuele basis na multidisciplinair overleg.

• Macrometastase in sentinelklier indien okselevidement niet mogelijk is of radiotherapie verkozen wordt ipv okselevidement (cfr Amaros).

- Invasief carcinoma na mastectomie :

**Bij negatieve axilla (ook bij ITC en bij micrometastasen)** :

1. Zeker RT thoraxwand :

≥ T3

positief of krap snedevlak < 2 mm tov wand

1. RT overwegen bij combinatie van 2 van de 3 factoren:

Macroscopisch multicentrische ziekte

(verschillende kwadranten of > 4 cm uit elkaar)

Jonge leeftijd < 40 jaar

LVI

Dosis : 16 x 2.65 Gy

1. Overweeg RT P bij mediane tumoren en/of aankleuring parasternale klierregio op lymfescintigrafie (cave RT P bij Herceptin)

Dosis 16 x 2.65 Gy

**Bij positieve axilla na okselevidement (niet bij ITC en bij micrometastasen) :**

RT Thoraxwand en med subl, level IIIII, ruimte van Rotter Dosis 16 x 2.65 Gy

Overweeg RT P bij mediane tumoren en/of bij aankleuring parasternale klierregio op lymfescintigrafie ( cave RTP bij Herceptine ) Dosis 16 x 2.65 Gy

**Bij positieve axilla met mogelijks nog resttumor of bij positieve sentinel (niet bij micrometastasen of ITC) zonder okselevidement (AMAROS):**

* RT Thoraxwand

Dosis 16x 2.65 Gy

* RT med subcl, L I-II-III, Rotter en eventueel parasternaal :

Dosis : 16 x 2.65 Gy

Zo nodig axilla boost 5-7x 2.65 Gy

• Wanneer aanwijzingen voor achtergebleven tumorcellen in de axilla, op indivduele basis na multidisciplinair overleg

• Macrometastase in sentinelklier indien okselevidement niet mogelijk is of radiotherapie verkozen wordt ipv okselevidement (cfr Amaros)

NB Bij vermelding RT… : high level of evidence, wereldwijde consensus Bij vermelding overweeg RT … : Beperkte level of evidence, geen bestaande consensus wereldwijd

**DIBH (deep inspiration breath hold – techniek)**

**Indicaties :**

Borst- en thoraxwandbestraling links zonder klierstreken.

Niet obese patiënte.

< 80jaar.

Compliant om ademhalingscoaching te volgen.

**Verloop :**

Na ademhalingscoaching worden twee ct veldinstellingen genomen, op basis van het verschil in mean cor dosis wordt beslist of patiënte zal bestraald worden met of zonder diepe inspiratie techniek.

**Radiotherapie volumes na neo-adjuvante therapie worden gebaseerd op de staging voor de neo-adjuvante chemotherapie.**

**Cave : bij ITC na neo-adjuvante chemotherapie kan toch klierstreek bestraling aangewezen zijn !!**

2.2.3 Medicamenteuze therapie

De **SANKT GALLEN GUIDELINES** houden veel meer rekening met de intrinsieke biologie van de tumor. De biologie kan worden bepaald door genetische micro-arrays maar kan bij benadering quasi even goed bepaald worden met volgende IHC factoren : ER/PR, Her2/Neu en Ki-67 index.

**Clinicopathologische definities van biologische/intrinsieke subtypes (cfr. St** **Gallen international expert consensus meeting):**

o **luminal A**: ER en PR positief; Her2 negatief, lage Ki67 (< 20%)

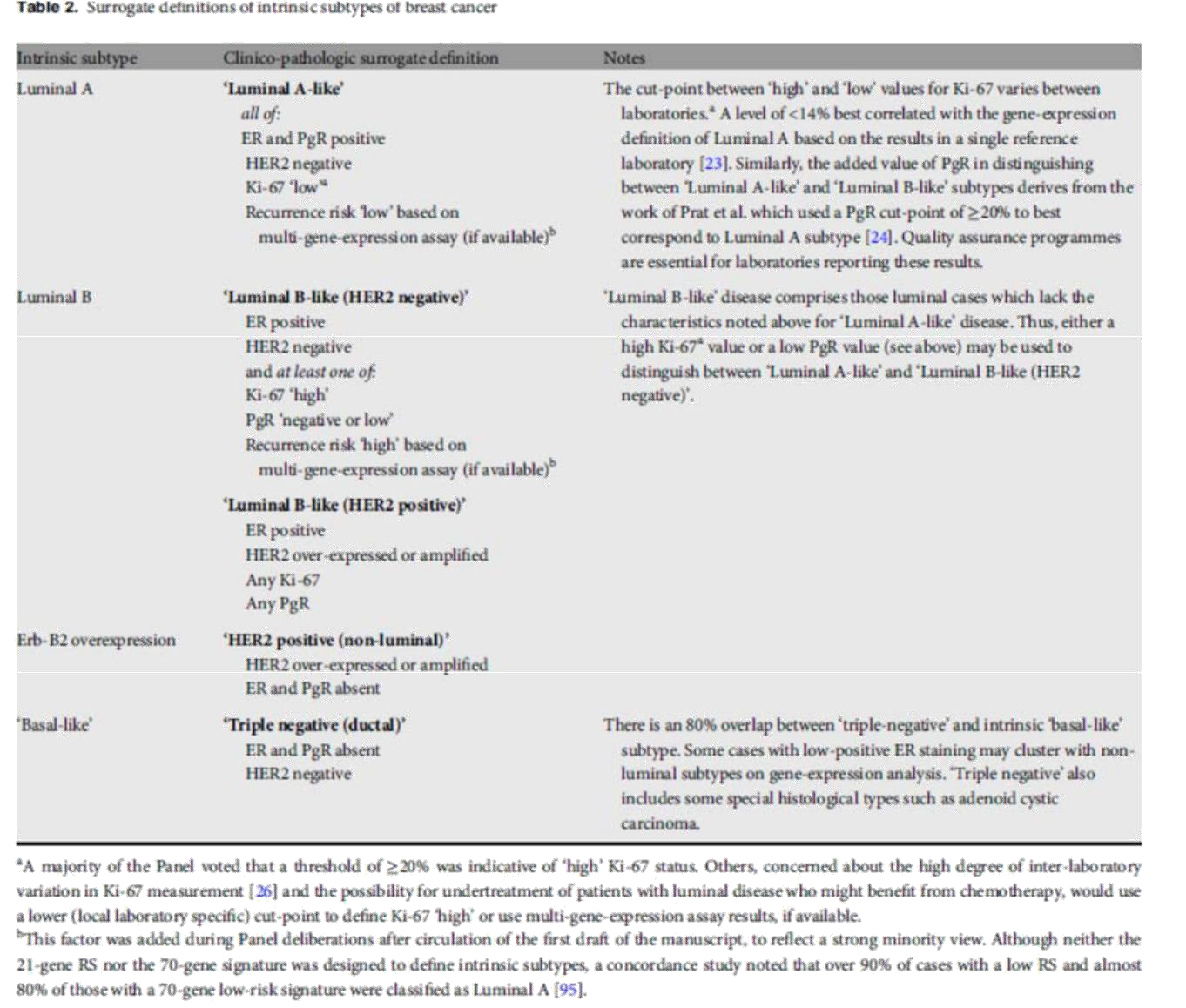
* **luminal B**:
  + **luminal B, Her2 negatief**: ER positief, Her2 negatief en minstens 1van de volgende kenmerken : hoge Ki 67 index (> 20%) en/of

PR laag of negatief (< 20 % aankleurende cellen)

* + **luminal B, Her2 positief**: ER positief, Her2 amplificatie; om het evenwelk % Ki67 en om het even welke PR status

o **Her2 positief (niet luminal)**: HER2amplificatie; ER/PR negatief

* **Triple negatief**: ER/PR negatief, Her2 negatief.



**Piloot project vanuit RIZIV omtrent Gen Expressie Profilering**

Opgestart op 1/07/2019 .

Gene expression profile (mammaprint of oncotype-Dx) gebruiken bij beslissing tot al dan niet chemotherapie • Doelgroep : vroegtijdig stadium borstkanker :

* Tumor < 5cm
* <= 3 aangetaste lymfeknopen
* HER-
* ER+ en/of PR+

Doel van het project :

Criteria in kaart brengen die gehanteerd worden op het MOC om adjuvante chemotherapie voor te stellen

* Welke klinische en of ander criteria hanteert het MOC om een GEP voor te stellen
* Hoeveel patiënten gaan in op een voorstel voor GEP
* Hoe snel kan een resultaat bekomen worden in een routine omgeving
* Hoe frequent verandert het GEP resultaat de initiële keuze van het
* MOC om al dan niet chemotherapie voor te stellen
* Hoe beïnvloedt een GEP resultaat de keuze van de patiënt om al dan niet chemotherapie te ondergaan en hoe vaak beslist de patiënt om af te wijken van het resultaat van het GEP

**RICHTLIJNEN NEO-ADJUVANTE EN ADJUVANTE THERAPIE**

Het vroegtijdig borstcarcinoom

Kennis van de HER2 status is van belang vooraleer behandelingsadvies

* als HER2 IH 2/3, dan FISH HER2 preoperatief bepalen en resultaat afwachten
* als HER2 IH 3/3, dan FISH bepalen
* als HER2 IH 0-1/3, dan eerst ER/PR afwachten. Als ER/PR+, dan geen FISH, als ER/PR- wel FISH op corebiopt ter confirmatie tripel negatief. Nadien op resectiestuk als residuele tumor evtl ikv heterogeniteit ER/PR en HER2 te controleren (Dr Dedeurwaerdere)

**ER positief, HER2 negatief vroegtijdig borstcarcinoom:**

Indicatie voor oncotype Dx postoperatief:

Luminal A – luminal B Her2/Neu negatief borstcarcinoom

T1b-T3 N0

T1b-T3N1

* ≥ 50 jaar : bij twijfel omtrent noodzaak tot al dan niet adjuvante chemotherapie : indicatie for oncotype Dx
* < 50 jaar : oncotype Dx te overwegen

Recurrence score

RS ≥ 26 : indicatie voor adjuvante chemo onafhankelijk van de leeftijd van patiënte

RS ≤ 15 : geen indicatie voor adjuvante chemo onafhankelijk van de leeftijd van patiënte

RS ≤ 25 : geen indicatie voor adjuvante chemo bij leeftijd > 50 jaar

Zie bijgevoegde tabel : consenus Prof Martine Piccart 2021



Adjuvante chemotherapie: Indicatiestelling

* **Luminal A subtype**

In principe hormonale behandeling en géén chemotherapie.

Chemotherapie te overwegen bij :

* + Graad 3
  + Hoge recurrence score cfr supra

Chemotherapie geïndiceerd als:

* + Aanwezigheid van ≥ 4 positieve klieren

* **Luminal B Her2 negatief subtype**

Chemotherapie vanaf ≥ 2 van onderstaande risicofactoren

* + Jonge leeftijd (< 50 jaar)
  + LVI
  + N+ (N2 = 2 factoren)
  + pT2-T4
  + Multifocale tumoren
  + Lage receptorexpressie ER/PR
  + Hoge recurrence score cfr supra

Soort chemotherapie:

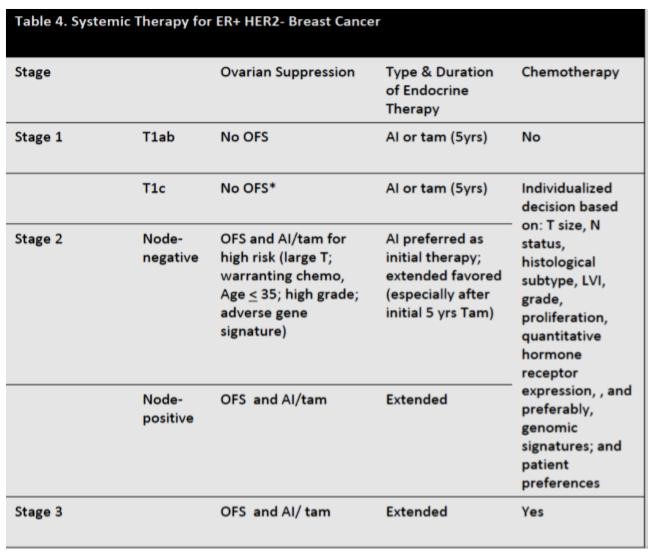
Standaard: adjuvante chemotherapie met EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x1 .

Ander type chemotherapie:

* Als cardiaal belast (vooral qua Linkerventrikelfunctie, ejectiefractie): geen antracyclines of oud/zwak/comorbiditeit: TC x4-6
* Als minder hoog risico zoals HR+ N0 en fit: TC x6
* Cfr Prof Wildiers Leuven: Literatuur: Ivm TC 6x : meta analyse Caparica , Breast cancer research and treatment, 11/2018 en artikel BJMO (12/2017)

Neo-adjuvante behandeling

* cT4 inflammatory breast cancer is een indicatie voor neo-adjuvante therapie
  + neo-adjuvante chemotherapie geniet de voorkeur zo haalbaar
  + neo-adjuvante anti-hormonale therapie bij met een AI
* Als er een expliciete wens is voor borstsparende heelkunde en dit is pre-operatief omwille van de grootte of de ligging van de tumor niet haalbaar : neo-adjuvante chemotherapie of neo-adjuvante anti-hormonale therapie te bespreken



Adjuvante hormonale therapie:

Premenopauzaal:

o Na chemo:

* Als postmenopauzaal geworden: AI en opvolgen ovariële functie
* Als premenopauzaal : < 35 jaar : AI/Tam + LHRH gedurende 5 jaar. > 35 jaar : AI/Tam + LHRH gedurende 5 jaar te overwegen bij high risk. Bij de anderen tamoxifen 5-10 jaar. (SOFT-TEXT trial)
* Als na 2-3 jaar Tamoxifen postmenopauzaal, dan switch naar AI.
* Bij high risk ( ≥T3 of N+ of CTS 5 score > 10): extended AI te overwegen (7 jaar).
* Vanaf T2 en/of N+ : 10 jaar tamoxifen ipv 5 jaar te overwegen (ATLAS trial)
* Als na 5 jaar tamoxifen postmenopauzaal : bij N+ nog 3 jaar AI te overwegen

Verder ook voor- en nadelen individueel afwegen of bij intolerantie therapie aanpassen.

* Geen chemo: 5 jaar Tamoxifen

Postmenopauzaal

* + - Laag risico :Tamoxifen 5 jaar
    - Intermediate risk : Tamoxifen 2-3 jaar gevolgd door AI 2-3 jaar
    - Hoog risico : 5 jaar AI of extended AI 7 jaar

Opmerking:

* Bij intolerantie of neveneffecten op tamoxifen: overgaan op AI of stopzetten hormonale therapie.
* Contra-indicatie voor tamoxifen : VG van trombo-emboloische fenomenen – positief lupus anticoagulans
* Onder tamoxifen is een jaarlijks gynaecologisch nazicht met vaginale echografie aangewezen.
* Bij een behandeling met AI dient bij de start en tijdens de behandeling een botdensitometrie te gebeuren.
* Bij een lobulair type adenocarcinoom is een AI te verkiezen boven tamoxifen tenzij bij low risk of contra-indicatie voor tamoxifen

° De adjuvante hormonale therapie dient 3 à 4 weken na het stoppen van de chemotherapie of 3 à 4 weken na de heelkunde (indien geen chemotherapie) opgestart te worden.

**HER2 positief vroegtijdig borstcarcinoom:**

Neo-adjuvante chemotherapie

* Indicatie
  + vanaf cT2NO/N+ of cT1N+
  + bij jonge patiënten en/of andere risicofactoren (bv LVI) te overwegen vanaf cT1cN0
* Schema
  + N0 : EC dose dense 4 maal gevolgd door Paclitaxel weekly 12 maal in combinatie met Herceptin sc driewekelijks
  + N+ : EC dose dense 4 maal gevolgd door Paclitaxel weekly 12 maal in combinatie met Herceptin sc en Perjeta iv driewekelijks
  + Tolaney schema : Paclitaxel weekly 12 maal in combinatie met Herceptin sc driewekelijks
    - Te overwegen tumoren < 3 cm, N0 en ER positief
    - Te overwegen bij zwakkere patiënten of contra-indicatie voor anthracyclines
  + TCH schema wanneer anthracyclines niet overwogen worden
* Adjuvante therapie na neo-adjuvante chemo
  + Als pCR : verderzetten Herceptin sc 3-wekelijks 14 maal +/- Perjeta (N+)
  + Als geen pCR : switch naar Kadcyla driewekelks iv 14 maal

Adjuvante chemotherapie (geen neo-adjuvante chemo gehad):

Als pT1a (<= 5 mm)N0: geen adjuvante chemotherapie/Herceptin

Als pT1b-c(> 5mm)N0: adjuvante chemotherapie met paclitaxel wekelijks x12 met Herceptin 1 jaar Tolaney schema. Als hoog-risicofactoren dan adjuvante chemotherapie met EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12 met Herceptin 1 jaar

Als pT2-4 N0: adjuvante chemotherapie met EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12 met Herceptin 1 jaar

Als pT1-4N+: adjuvante chemotherapie met EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12 met Herceptin/Perjeta 1 jaar

P.S:

* + neo-adjuvante chemotherapie enkel als patiënt dit aankan.
  + ivm EC q2w ipv q3w: EC dd om de 2 weken : Berenice trial + artikel in JCO 2008;26:1216-122 Dang C : geen verhoogde cardiale toxicteit. Long term effect op MDS of secundaire AML bij dose dense nog niet goed gekend. EC dose dense cardiaal veilig te geven.
  + ivm Kadcyla adjuvant indien geen pCR na neo adjuvante therapie: Katherine

Trial, von Minckwitz et al., NEJM 14/02/2019

* + ivm duale her 2 blokkade dmv trastuzumab en pertuzumab: (adjuvant)

APHINITY trial, von Minckwitz et al, NEJM 13/7/2017

Ander type chemotherapie:

Als cardiaal belast (vooral qua Linkerventrikelfunctie, ejectiefractie): geen antracyclines

Als Herceptin(+/- Perjeta) haalbaar (ejectiefractie>50%) :

C(carboplatin)TH (+/- Perjeta) of bij laag-risico: paclitaxel/Herceptin (+/- Perjeta). Overweeg B-blokker Carvedilol: higher risk patiënten hiervoor naar cardio sturen : > 50 jaar, cardiale VG, hoge BMI, AHT

Als contra-indicatie Herceptin: TC(cyclophosphamide) x4-6

Als oud/zwak/comorbiditeit, cardiaal OK en chemo nog haalbaar:

paclitaxel/Herceptin(+/- Perjeta) (als laag-risico) Alternatief: TC x4 + Herceptin (+/- Perjeta) of C(carbo)THx6 +Herceptin (+/- Perjeta)

Hormonale therapie: zie HR+ HER2- borstcarcinoom

Herceptin-Perjeta aandachtspunt:

De ejectiefractie wordt tijdens de behandeling driemaandelijks gecontroleerd. Hartproblemen worden steeds gezien tijdens de behandeling en niet meer na het stoppen.

Bij gedocumenteerde achteruitgang van de LVEF > 10 % of een absolute waarde < 55 % dient de adjuvante Herceptin te worden gestopt en cardiaal advies te worden ingewonnen. Cardiale toxiciteit door Herceptin is meestal reversibel maar wel een absolute indicatie tot stoppen van de behandeling.

**Triple negatief vroegtijdig borstcarcinoom:**

Als pre-operatief:

* cT1a (= < = 5mm) N0: heelkunde o Als pT1a (< = 5mm)N0: geen adjuvante systemische therapie o Als meer dan p T1a (> 5 mm) of pN+: adjuvante chemotherapie EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12
* cT1b-4N0 of N+: neo-adjuvante chemotherapie EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12
* Bij hoog-risico (stadium III en jong) : overweeg toevoegen carboplatinum. Schema met omgekeerde sequens : carboplatinum q3w AUC 6-paclitaxel 12 maal

Bij hoog-risico (stadium III en jong): overweeg toevoegen carboplatin. Schema met omgekeerde sequens: carboplatin-paclitaxel( paclitaxel wekelijks x12, carbo: 3 wekelijks, AUC 6) > EC q2w x4. Literatuur: Beste studie is de CALGB 40603 : wel meer pCR, geen OS voordeel, meer toxiciteit; veel kunnen chemo niet afwerken.

* Als geen pCR na neo-adjuvante chemotherapie : Xeloda 6-8 cycli adjuvant comform Create-X trial

Als post-operatief en geen neo-adjuvante chemo gekregen:

* pT1a (<= 5mm): geen adjuvante systemische therapie
* pT1c (> 1 cm) : adjuvante chemotherapie EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12
* Tumor > 5 mm en < 1 cm : overweeg adjuvante chemotherapie EC q2w x4 gevolgd door paclitaxel wekelijks x12

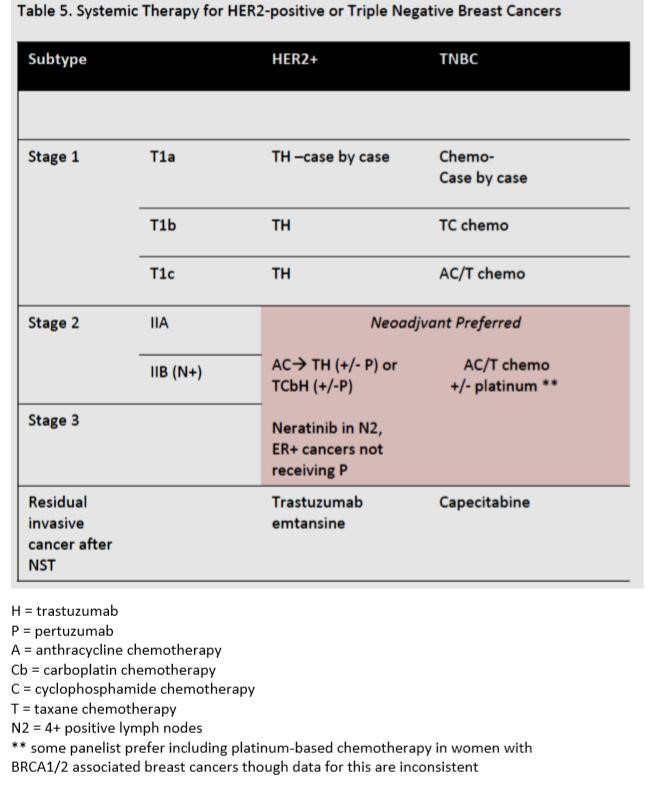
Als neo-adjuvante therapie: aandachtspunten:

* Plaatsen clip vooraf thv de tumor
* Steeds echografie oksel en als suspecte klier FNA (fijne naaldaspiratie)
* al dan niet clip plaatsen thv pathologische klier: cfr sentinel

Ander type chemotherapie:

* Als cardiaal belast (vooral qua Linkerventrikelfunctie, ejectiefractie): geen antracyclines of oud/zwak/comorbiditeit: TC x4-6
* neo-adjuvante chemotherapie enkel als patiënt dit aankan.

Sankt Gallen:



### **Adjuvante anti-hormonale therapie**

### Adjuvante hormonale therapie:

Premenopauzaal:

o Hoog risico:

* Als postmenopauzaal na chemotherapie: AI en opvolgen ovariële functie
* Als premenopauzaal : < 35 jaar : AI/Tam + LHRH gedurende 5 jaar. > 35 jaar : AI/Tam + LHRH gedurende 5 jaar te overwegen bij high risk. Bij de anderen tamoxifen 5-10 jaar. (SOFT-TEXT trial)
* Als na 2-3 jaar Tamoxifen postmenopauzaal, dan switch naar AI.
* Bij high risk ( ≥T3 of N+ of CTS 5 score > 10): extended AI te overwegen (7 jaar).
* Vanaf T2 en/of N+ : 10 jaar tamoxifen ipv 5 jaar te overwegen (ATLAS trial)
* Als na 5 jaar tamoxifen postmenopauzaal : bij N+ nog 3 jaar AI te overwegen

Verder ook voor- en nadelen individueel afwegen of bij intolerantie therapie aanpassen.

* Laag risico: 5 jaar Tamoxifen

Postmenopauzaal

* + - Laag risico :Tamoxifen 5 jaar
    - Intermediate risk : Tamoxifen 2-3 jaar gevolgd door AI 2-3 jaar
    - Hoog risico : 5 jaar AI of extended AI 7 jaar

Opmerkingen :

* Bij intolerantie of neveneffecten op tamoxifen: overgaan op AI of stopzetten hormonale therapie. Bij intolerantie op AI : switch naar tamoxifen
* Contra-indicatie voor tamoxifen : VG van trombo-emboloische fenomenen – positief lupus anticoagulans – erfelijke trombogene ziekte – VG endometriumpoliepen – patiënte onder Marcoumar
* Onder tamoxifen is een jaarlijks gynaecologisch nazicht met vaginale echografie aangewezen.
* Bij starten behandeling AI dient een BDM te gebeuren. Zo osteopenie : start calcium-en vitamine D supplement en controle BDM na 1 jaar. Zo geen osteopenie, controle BDM na 5 jaar.
* Bij een lobulair type adenocarcinoom is een AI te verkiezen boven tamoxifen tenzij bij low risk of contra-indicatie voor tamoxifen
* Bij trombo-embolische complicaties onder Tamoxifen of ontstaan van atypische cellen op endometriumbiopt : stop tamoxifen en switch naar AI +/- LHRH
* Bij zwaar cardiovasculair belaste patiënte : bij voorkeur geen 5 jaar AI maar wel switch tam-AI
* Bij hinderlijke vapeurs : oxybutynine 2x2.5 mg heeft in studies aangetoond beste effect te geven. Alternatief : Effexor
* Bij hinderlijke myalgie-arthralgie op AI : belangrijkste is actief blijven. Zo nodig kan een behandeling met Duloxetine overwogen worden.

° De adjuvante hormonale therapie dient 3 à 4 weken na het stoppen van de chemotherapie of 3 à 4 weken na de heelkunde (indien geen chemotherapie) opgestart te worden.

Adjuvant Bisfosfonaten : Zometa zesmaandelijks voor drie jaar

Overwegen om te starten bij postmenopauzale patiënten vanaf cT2N0 of cTx N+ gezien wat winst op overleving/ te bespreken met patiënten.

(Use of Adjuvant Bisphosphonates and Other Bone-Modifying Agents in Breast Cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Dhesy-Thind S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, Gandhi S, Gupta R, Mates M, Moy B, Vandenberg T, Van Poznak CH. J Clin Oncol. 2017;35(18):2062. Epub 2017 Mar 6.

Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel. Hadji P, Coleman RE, Wilson C, Powles TJ, Clézardin P, Aapro M, Costa L, Body JJ, Markopoulos C, Santini D, Diel I, Di Leo A, Cameron D, Dodwell D, Smith I, Gnant M, Gray R, Harbeck N, Thurlimann B, Untch M, Cortes J, Martin M, Albert US, Conte PF, Ejlertsen B, Bergh J, Kaufmann M, Holen I. Ann Oncol. 2016;27(3):379. Epub 2015 Dec 17.)

·         Voor start : tandnazicht en sanering gezien risico op osteonecrose van de

mandibula. Na start dienen invasieve dentale procedures worden vermeden.

·         Associëren Calcium-Vitamine D supplement gezien risico op hypocalcemie

**3.2** **Lokaal gevorderd borstcarcinoom:**

**Definitie:**

Omvat diverse klinische presentaties:

tumor als lokaal inoperabel beschouwd maar zonder metastasen op

afstand mastitis carcinomatosa

gefixeerd klierpakket

cutane doorgroei T4

ingroei in thoraxwand (<> pectoralis)

In de TNM classificatie:

stadium IIIA : T0N2, T1-2N2, T3N1-2 en M0 stadium IIIB : T4N0-2M0 stadium IIIC : TxN3M0

Opmerking : - mastitis carcinomatosa= T4d = stadium IIIB

- ipsilaterale supraclaviculaire lymfeklieren= N3c

**Behandeling:**

De aanpak is multimodaal en wordt steeds individueel bekeken. De behandeling kan bestaan uit neoadjuvante chemotherapie gevolgd door heelkunde, radiotherapie en aangevuld met hormonale therapie zo hormoongevoelig en met herceptin zo her2neu + dmv FISH.

1. **Neoadjuvante chemotherapie:**

Schemata : cfr adjuvante chemotherapie. Bij FISH positieve patiënten Herceptin +/- Perjeta te associëren aan het Taxane bevattend chemotherapie schema. Bij triple negatieve patiëntes is een schema met platinumderivaat te overwegen.

Evaluatie van de respons na 3-4 cycli:

* + Indien het letsel operabel wordt, dan wordt heelkunde bij voorkeur gepland na het beëindigen van de volledige chemotherapie
  + Bij onvoldoende respons na 3 cycli : best switchen naar alternatief regime of heelkunde plannen.

Opmerking:

* + Neo-adjuvante hormonale therapie: als oud en verminderde orgaanfunctie, als algemene zwakke conditie of als chemotherapie wordt geweigerd. Aromatase-inhibitor heeft de voorkeur op tamoxifen. Er zijn géén soliede gegevens met Tamoxifen als neo-adjuvante behandeling.

Respons evalueren na 3 maand tenzij er duidelijke evidentie is van progressie. Als respons of stabiel, de hormonale therapie verderzetten tot tenminste 6 maand.

* + als ulcererende tumor en resecabel, dan kan om hygiënische redenen primaire heelkunde worden toegepast.
  + Indien patiënte door comorbiditeit inoperabel is, dan kan een hygiënische locoregionale radiotherapie gepland worden.

1. **Lokale therapie:**

De keuze tussen heelkunde, radiotherapie of beiden is afhankelijk van de respons op de inductiechemotherapie.

-Als operabel: heelkunde (mag borstsparend zo mogelijk) gevolgd door radiotherapie.

Opmerking: als borstsparende heelkunde wordt overwogen, dan dient vooraleer chemotherapie wordt gegeven een radio-opaque clip centraal in de tumor te worden geplaatst onder echo-geleide. Zo is de lokalisatie van de tumor mogelijk, als er een complete klinische remissie wordt bekomen met chemotherapie. Als noodzakelijk, dan kan de clip met een springerhook naald gelokaliseerd worden net voor de lokale therapie Opmerking: als initieel mastitis carcinomatosa , dan steeds mastectomie ipv borstsparende heelkunde.

- Als inoperabel: radiotherapie (gevolgd door heelkunde als operabel geworden).

1. **Adjuvante hormonale therapie:**

Bij alle patiënten met een ER+ of PR + tumor.

Cfr hormonale therapie adjuvant

1. **Adjuvant herceptin +/- perjeta:**

Cfr criteria supra: vroegtijdig borstcarcinoom.

### 3.3 **Loco-regionaal recidief**

**Definitie:**

lokaal: in mamma of huid rondom operatiegebied; regionaal: axillair, parasternaal, supraclaviculair

* na borstsparende behandeling en RT:
* als resecabel: salvage mastectomie, overweeg aanvullende systemische therapie (chemo en/of hormonaal). Cfr nota CALOR trial.
* als niet: chemotherapie gevolgd door salvage mastectomie als operabel, en aanvullende hormonale therapie als hormoongevoelig chemotherapie

hormonale behandeling

* na mastectomie:
* als resecabel ruime excisie, eventueel met thoraxwandresectie, gevolgd

door RT zo mogelijk, overweeg aanvullende systemische therapie

- als niet:chemotherapie gevolgd door RT (zo mogelijk) - HT hormonale behandeling

* volgens lokalisatie recidief:

* axillair recidief:

okselklierevidement, RT als okselevidement onvolledig: er is tumor achter gebleven. Aanvullend CT en/of HT.

* supraclaviculaire klier:
* RT als enige lokalisatie, evtl + CT vnl als snel recidief (< 2 jaar). HT switch zo hormonaal gevoelig.
* CT/HT als ook andere lokalisaties of recidief in RT veld of combinatie
* infraclaviculair:
* RT of resectie
* als niet mogelijk: CT en/of HT

* mastitis carcinomatosa:
* chemo gevolgd door HK/RT en +/-HT

* sternale botmeta:
* RT gevolgd door HT en/of CT
* als in RT-veld: HT en/ofCT - parasternaal:
* als resecabel: HK al dan niet gevolgd door RT
* als niet resecabel: - in bestraald veld: HT en/of CT
* niet in bestraald veld: RT +/- CT/HT - cutane meta:
* lokale excisie
* HT en/of CT

Nota

**CALOR trial. The Lancet Oncology Feb 2014**

→ Adjuvant chemotherapy should be recommended for patients with completely resected isolated locoregional recurrence of breast cancer, especially if the recurrence is ER negative.

**Gemetastaseerd borstcarcinoom**

1. Beeldvorming bij vermoeden metastasen
   1. CT thorax-abdomen
   2. Botscan
   3. NMR hersenen bij vermoeden hersenmetastasen
   4. NMR wervelzuil zo geïndiceerd
   5. PET-CT te overwegen
   6. Labo met CA 15.3 (evt CEA), PBO, nierfunctie, leverset en calcium. Zo nodig bepalen postmenopauzale status
   7. Andere onderzoeken volgens noodzaak
2. Overweeg biopsie
   1. Als onvoldoende zeker is of de metastasen secundair aan een borstcarcinoom zijn dan wel een andere primaire tumor
   2. Als ER-PR of Her2/Neu initieel niet gekend waren
   3. Bij solitaire metastase ter confirmatie van de diagnose
   4. Bij lang interval tussen primaire tumor en ontstaan van metastasen. In 25% kan de receptor status veranderen. Ook Her2/Neu status kan veranderen
3. NGS
   1. Borstpanel NGS : next generation sequencing ovarium/borst panel opsporen mutaties in BRCA1/2-, PIK3CA/AKT1/PTEN, TP53-, ESR1- en HER2- gen
4. PDL 1 -kleuring bij triple negatief carcinoom
5. Follow up bij gemetastaseerde ziekte : standaard driemaandelijks met klinisch nazicht, biochemie en beeldvorming.

HORMONALE THERAPIE

Hormoon receptor positieve ziekte – Her2/Neu negatief : cdk4/cdk6 inhibitor

Cdk4/cdk6 + AI of Faslodex = voorkeursbehandeling tenzij viscerale crisis

3 produkten terugbetaald : Ibrance (palbociclib) – Verzenios (abemaciclib) – Kisqali (Ribociclib)

AI + cdk4/cdk6 inhibitor : eerste lijn of de novo gemetastaseerde ziekte

Faslodex + cdk4/cdk6 inhibitor : na progressie op AI bij patiënte die nog geen cdk4/6 gekregen heeft

Bij premenopauzale dames dient LHRH geassocieerd te worden aan AI of Falsodex.

Bij progressie op cdk4/cdk6:

* Aromasin –Afinitor : BOLERO 2 trial
* Tamoxifen
* AI +/- LHRH
* Faslodex
* Progestageen

NGS toont PIK3Ca mutatie

Alpelisib + Faslodex/Femara : verkrijgbaar via medical need na minstens 3 lijnen behandeling voor gevorderde of gemetastaseerde ziekte met specifieke PIK3CA mutaties (voor details zie website FAGG)

Als alle anti-hormonale lijnen zijn uitbehandeld of als er een snel evolutieve ziekte is, dan dient er te worden overgeschakeld naar chemotherapie.

Hormoon receptor positieve ziekte – Her2/Neu positief

Geen indicatie voor cdk4/cdk6 of Afinitor

Tyverb + aromatase remmer : Bij postmenopausale patiënten met een homoonreceptor positieve gemetastaseerde borstkanker, die op dit moment niet in aanmerking komen voor chemotherapie en die nog geen hormoontherapie, geen trastuzumab noch chemotherapie gekregen hebben voor hun gemetastaseerde toestand EN : bij wie anti-oestrogenen gecontra-indiceerd zijn of gedocumenteerde neveneffecten hebben veroorzaakt tijdens een adjuvante behandeling EN : bij wie trastuzumab gecontraïndiceerd is of bij wie een geneesheer specialist in de cardiologie in een rapport meedeelt dat een behandeling met Trastuzumab niet wenselijk is. Positieve FISH test

Trastuzumab + AI/Tam/Faslodex

CHEMOTHERAPIE ALGEMEEN

Indicatie :

ER/PR negatieve tumor

Her2/Neu positieve tumor : bij voorkeur eerste lijns chemotherapie starten

Bij falen hormonale therapie bij hormoonreceptor positieve ziekte

Bij snel progressieve viscerale metastasering bij hormoonreceptor positieve ziekte

Keuze schema :

Afhankelijk van : co-morbiditeit , nevenwerkingen, voorkeur patiënt, eerdere behandelingen

Steeds rekening houden met geldende terugbetalingscriteria

Mogelijke chemotherapie schema’s

* Anthracyline gebaseerd
  + Adria/Epi low dose weekly 3w/4w
  + EC/AC
  + Liposomaal doxorubicine : Caelyx – Myocet +/- cyclofosfamide
  + Cave cumulatieve dosis Epi/Adria
  + Echo cor voor bepalen ejectiefractie
* Taxane schema’s
  + Taxol low dose weekly 3w/4w
  + Taxotere driewekelijks
  + Nabpaclitaxel (cfr triple negatief borstcarcinoom)
  + TC
  + Carbo-Taxol wekelijks of driewekelijks
* Andere schema’s
  + Xeloda po +/- Tyverb (bij Her2/Neu positieve ziekte)
  + Halaven
    - Na falen anthracylines-Taxanes-Xeloda
  + Navelbine
  + Platinum based schema’s : Carbo/Gemzar, Carbo/Taxol, Cisplatinum
  + CMF
  + …

CHEMOTHERAPIE : HER2/Neu positieve ziekte

Bij Her2/Neu positief gemetastaseerd borstcarcinoom wordt bij voorkeur al in eerste lijn gestart met chemotherapie in combinatie met Herceptin en Perjeta

* 1ste lijn : Herceptin-Perjeta-Taxol/Taxotere (CLEOPATRA trial)
* 2de lijn : Kadcyla (EMILIA trial)
* Volgende lijnen
  + Herceptin combineren met andere chemotherapie zoals Navelbine, Xeloda, Halaven,…
  + Tyvberb-Xeloda
    - Terugbetaald voor patiënten met gevorderde of gemetastaseerde ziekte na eerdere behandeling met een anthracycline en taxane bevattend schema en behandeling met trastuzumab voor gemetastaseerde ziekte
  + Herceptin in combinatie met anti-hormonale therapie
* Terugbetaald of medical need in de toekomst : Trastuzumab-deruxtecan , Tucatinib

CHEMOTHERAPIE : triple negatief borstcarcinoom

* PDL-1 kleuring op IC : zo > = 1% : 1ste lijn Atezolizumab-Abraxane (medical need)
* Zijn dikwijls platinum gevoelig : schema met Cis/Carboplatinum
* Halaven : bewezen goed effect bij triple negatief borstcarcinoom
* Andere schemata cfr chemotherapie algemeen

PARP INHIBITOREN

Te verkrijgen via medical need : Lynparza - Talzenna

Als germline BRCA mutatie : OLYMPIAD trial – EMBRACA trial

IPATASERTIB

Te verkrijgen via medical need

in combinatie met paclitaxel in PIK3CA/AKT1/PTEN-gewijzigde, lokaal gevorderde of metastatische triple-negatieve borstkanker of hormoonreceptor-positieve HER2-negatieve borstkanker.

The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. The patient has already exhausted all therapies typically used to treat the disease and is no longer responsive to, or able to tolerate, alternative treatment.

DENOSUMAB

* Te starten bij botmetastasen ter preventie van skeletale events zoals fracturen of wervelcollaps
* Voor start : tandnazicht en sanering gezien risico op osteonecrose van de mandibula. Na start dienen invasieve dentale procedures worden vermeden. Zesmaandelijks tandnazicht onder Xgeva.
* Associëren Calcium-Vitamine D supplement gezien risico op hypocalcemie

RADIOTHERAPIE

Antalgische radiotherapie bij pijnlijke botmetastasen of weke delen metastasen

Consoliderende radiotherapie na heelkunde voor botmetastasen

Hersenmetastasen:

Indien resecabel: resectie met post-operatieve radiotherapie pancranieel (30 Gy /10 fracties)

Indien niet resecabel of onvolledige resectie:

**- RPA clas 1ecursive partitioning analysis**: KPS >= 70%, age < or = 65 jaar, geen extracraniale metastasen, controlled primary tumor: pancraniële RT (30 Gy/10 fracties + stereotactische radiotherapie\* (20 Gy op 80% idodose)

Zeker stereotaxie bij solitaire letsels : overlevingsvoordeel tov WBRT. RTOG trial 9508 Andrews et al., Lancet; 363: 1665-72. Bij multipele letsels kon geen overlevingsvoordeel aangetoond worden.

Overwegen om WBRT weg te laten gezien geen overlevingsvoordeel , enkel minder intracraniele progressie ( 20% met WBRT , 50% zonder WBRT) met WBRT met als nevenwerking toename cognitief deficiet. NCCTG N0 574 (Alliance trial); Brown et al. ASCO abstract LBA4

**- RPA class 3**: KPS < 70%: pancraniële RT 20Gy in 5 fracties

Overweeg bij slechte algemene toestand om geen WBRT uit te voeren. Quartz trial : overlevingsvoordeel van 1 maand zonder verbetering Quality of life. Mulvenna et al. 2015 ASCO abstract 8005

**- RPA class 2**: KPS ≥ 70, ≥65 jaar, ongecontroleerde primaire tumor en extracraniële metastasen. Pancraniële RT (30 Gy/10 fracties of 20 Gy /5 fracties): + overweeg externe boost (9Gy) of stereotactische radiotherapie afhankelijk van patiënt (na bespreking MOC)

\* stereotactische radiotherapie: indien maximaal 3 letsels met maximale diameter van 3 cm elk ( afh van de grootte kan de tumordosis aangepast worden om risico op radionecrose te verminderen)

1. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 May 1;47(2):291-8.Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. Shaw E1, Scott C, Souhami L, Dinapoli R, Kline R, Loeffler J, Farnan N.

2. JAMA. 2006 Jun 7;295(21):2483-91.Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial.Aoyama H1, Shirato H, Tago M, Nakagawa K, Toyoda T, Hatano K, Kenjyo M, Oya N, Hirota S, Shioura H, Kunieda E, Inomata T, Hayakawa K, Katoh N, Kobashi G.

3. D’Ambrosio AL, DeYoung C, Isaacson SR. Radiosurgical management of brain metastases. Neurosurg Clin N Am. 2011;22:45–51.

HEELKUNDE

Bij dreigende myelumcompressie

Bij symptomatische hersenmetastasen vb groot letsel cerebellair

Te overwegen bij solitaire metastase vb symptomatische hersenmetastase.

Te overwegen bij solitaire metastase met lang interval tussen primaire tumor en metastase bij fitte patiënte

Palliatieve heelkunde vb aanleggen van stoma bij obstructie

# 

# Follow up

**De eerste twee jaar:**

drie- tot viermaandelijkse raadpleging met anamnese, klinisch onderzoek .

jaarlijks bilan met mammo +/- echo. Bij twijfel tussen litteken en recidief: MR.

jaarlijks gynaecologisch onderzoek eventuee

zesmaandelijks labo

**Derde tot vijfde jaar:**

Zesmaandelijkse consultatie

Jaarlijks bilan met mammo +/- echo. Bij twijfel tussen litteken en recidief: MR.

Jaarlijks gynaecologisch onderzoek. Eventueel labo.

**Na het vijfde jaar:**

Jaarlijks controle klinisch, beeldvorming en evtl. labo.

Belang van lichaamsbeweging na borstkanker. Aansporen tot 3 uur bewegen per week op eigen tempo.

Matigen van alcohol – rookstop – vermijden van overgewicht