INHOUD

1. Screening 3
2. Diagnose : 4
2.1 Anamnese (persoonlijk, medicamenteus, menopauze status, familiaal) - klinisch onderzoek: 4
2.2 Beeldvorming 4
2.3 Cyto- en histopathologisch onderzoek 6
2.4 Staging onderzoeken 6
2.4.1 Bloedonderzoek: 6
2.4.2 Beeldvorming (zie ook stage grouping) 7
2.4.3 TNM staging 7
2.4.4 Stage grouping 11
2.4.5 Genetische testing voor erfelijke vormen van borstkanker: criteria 12
3 Pathologie 14
3.1 Diagnose van B3 letsels op CNB en VACNB 14
3.2 Pathologie rapport: klassieke prognostische en predictieve factoren, biomarkers en moleculair onderzoek 15
4 Behandeling 25
4.1 CARCINOMA IN SITU (CIS) 25
4.1.1 Klassiek Lobulair CIS (LCIS kleincellig en grootcellig) 25
4.1.2 Ductaal CIS (DCIS) en pleiomorf LCIS of LCIS met comedonecrose) 25
4.1.3 Paget van de borst: 27
4.2 HEELKUNDIGE BEHANDELING OPERABELE INVASIEVE TUMOREN 27
4.2.1 Borstsparende chirurgie 27
4.2.2 Mastectomie 28
4.2.3 De sentinel procedure 29
4.2.4 Okseluitruiming 31
Techniek 31
4.2.5 Postoperatieve zorgen 31
4.3 RADIOTHERAPIE OPERABELE INVASIEVE TUMOREN 31
4.3.1 Borstklier na borstsparende chirurgie 31
4.3.2 Ziekte van Paget van de tepel/areola zonder tumor in de borst 33
4.3.3 Thoraxwand na mastectomie 33
4.3.4 Bestraling van regionale lymfeklierstreken 34

4.3.5 Partiële borstbestraling na borstsparende heelkunde (GEC – ESTRO)..... 35
4.4 Adjuvant a-hormonale..... **Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.**
4.4.1 Postmenopauzaal: 36
4.4.2 Premenopausaal 36
4.4.3Zo BRCA mutatie..... 38
Adjuvant (OlympiA trial): Olaparib gedurende 1 jaar adjuvant..... 38
Na 2j follow-up: ziektevrije overleving 86% in olaparib arm vs7 7% in placebo arm..... 38
Chemotherapie..... 38
4.5.1 INDICATIES..... 38
4.4.3 WANNEER NEO-ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE IPV ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE... 39
4.4.4 GEBRUIKTE CHEMOTHERAPIESCHEMAS..... 39
4.5 Adjuvant bisfosfonaten..... 43
4.6 Gemetastaseerd borstcarcinoom 43
4.7 RADIOTHERAPIE: PALLIATIEVE INDICATIES..... 45
4.8 Specifieke groepen van patiënten..... 46
4.9.1 Zwangeren..... 46
4.8.2 Zwangerschapswens: behoud fertiliteit 47
4.8.3 Mammacarcinoma bij de man. 49
4.8.4 Elderly – low performance status. 49
5Protocol Plastische Heelkunde 50
5.1Indicatie tepelsparende mastectomie 50
5.2Timing reconstructie tov PMRT 51
5.3Borstimplantaten en mammacarcinoom..... 52
In de regel verkiezen we een intact implant in situ te laten en te wachten tot 6-12mnd post RT. Indien het implant dient te worden verwijderd, kan het worden vervangen door een expander..... 53
5.4Rol van ICG na mastectomie 53
5.5 Rol van ADM na mastectomie 53
6. Psychologische begeleiding..... 54
7. Oncorevalidatie 55

1. Screening

A. Risico analyse volgens IBIS model

a. Normaal risico (LTR <17%)

SMAM tss 50 en 69 jaar

b. Medium risico (LTR 17-30%)

Jaarlijks onderzoek vanaf 40 jr, afwisselend mammografie (+ echo , afh van densiteit) en MRI

c. Hoog risico (> 30%)

Vanaf 35 jr, (indien er een gekend familielid is die borstkanker had vóór 40 jaar, dan begint de opvolging 5 jaar vroeger dan die leeftijd)

jaarlijks MRI en mammografie (+ echo afh van densiteit) alternerend om de 6md.

(Evt mammo tot 75, MRI tot 65jr)

(NB wettelijk kader hiervoor, met volledige terugbetaling van mammo, echo en MRI 1x/ jr. Notificatieformulier opsturen enz)

Baseline mammo: 40-45 jaar

B. VG van borstCa:

a. Geen mutatiedraagster:

Jaarlijks mammo (+ echo afh van densiteit)

b. Mutatiedraagster

- zelfde screening verder

- mastec + OE: KO

- mastec + recon: KO

- bij sentinel na positieve klier: + echo oksel voor specifieke indicatie, vermelden op aanvraag

c. Andere

- VG van thoraxwandbestraling <30 jr => hoog risico, cfr A.c.

- Andere mutaties, afhankelijk van het risico?

2. Diagnose

Steeds TRIPLE diagnostiek:
- klinisch onderzoek
- mammografie/echografie
- APO voor operatie/therapieplanning

2.1 Anamnese (persoonlijk, medicamenteus, menopauze status, familiaal) - klinisch onderzoek:

o inspectie
- asymmetrie
- huidretractie
- tepelretractie
- eczeem van tepel of areola
- mastitistekens (roodheid, oedeem)

o palpatie:

- ligging in de borst, afmetingen in 2 dimensies, verhouding tov. de huid en de spieren
- okselklieren: aanwezig, verdacht, lokalisatie: laag, hoog axillair, supraclaviculair en heterolateraal
- Opsporen van opwekbaar tepelvochtverlies (unilateraal vochtverlies is meer verdacht dan bilateraal)

2.2 Beeldvorming

o Mammografie en echografie (beide onontbeerlijk, mammografie alleen onvoldoende)

Nota: BI-RADS classificatie

BI-RADS 0: onvolledig onderzoek
Nood aan bijkomende beeldvorming of voorgaande onderzoeken ter vergelijking

BI-RADS 1 en 2: normaal of goedaardig (≈ 0% kans op maligniteit)
Verdere routine screening

BI-RADS 3: waarschijnlijk goedaardig (≤ 2% kans op maligniteit)
Controle beeldvorming na 6 maand

BI-RADS 4: verdacht (2-95% kans op maligniteit)
Biopsie
4a: lage kans op maligniteit (2-10%)
4b: intermediair (10-50%)
4c: hoge kans op maligniteit (50-95%)

BI-RADS 5: uiterst verdacht (≥95% kans op maligniteit)
Biopsie

Bi-RADS 6: bioptisch bewezen maligniteit

- Bij single duct tepelvochtverlies (zonder tumorale massa) ook cytologisch onderzoek van het tepelvocht

Bij tepelvochtverlies uit multipele melkgangen: mammo-echografie

Bij galactorrhea:, gebruik van dopamine agonisten nagaan (dopamine is de PIF: Prolactine Inhibiting Factor) mammo-echografie en prolactine dosage

- Bij Paget eczeem van de tepel (zonder tumorale massa op mammo-echografie en KST): huidbiopt van de areola of tepel onder locale anesthesie.

- MRI borsten:

Indicaties MRI borsten bij diagnose
- Jonge leeftijd (<50 jr)
- Dens klierweefsel (Birads C en D)
- Discordantie tss mammo en echografie
- ILA
- aan start neo-adj therapie
- multifocale, multicentrische of bilaterale tumor
- BorstCa + prothesen
- bij vermoeden van ingroei in de m pectoralis
- Paget's disease
- Uniporieel bloederig tepelvocht verlies

2.3 Cyto- en histopathologisch onderzoek

	Punctiecytologie	Punctiebiopsie	Vacuümbiopsie
Cystisch letsel	++	-	-
Solide massa	(+)	++	+
Microcalcificaties	-	(+)	++
Distorsie	-	+	++

- Tepelvocht
  - Cytologie
- Cystische letsels
  - FNAC
- Vaste letsels
  - Voorkeur CNB
  - Indien CNB niet mogelijk FNAC
- Microcalcificaties, stromale distorsie
  - VACNB

o Core biopsie van de primaire tumor onder echogeleide
o Ook FNAC van echografisch suspecte klieren

- Diagnostische accuraatheid CNB lager bij microcalcificaties ivm aanprikken van soliede letsels : Ook micro's in peritumorale benigne ducti
- Cave epithelial displacement, vnl bij VACNB
- VACNB bij soliede letsel : tumordiameter en totaliteit van excisie niet beoordeelbaar

Steeds histologische confirmatie van maligniteit voor operatie/therapieplanning
Indien bevestiging (of sterk vermoeden) van maligniteit: verder stadium bepalen.

2.4 Staging onderzoeken

2.4.1 Bloedonderzoek:

Cofo, stolling, levertesten, ionogram, calcium, nierfunctie, CA15.3

2.4.2 Beeldvorming (zie ook stage grouping)

- Bij Tis en T1 met N0 status => geen screening *
- Vanaf T2 of N+ status: => PET/CT **

* tenzij specifieke klachten of verdenking op metastasen: dan gericht onderzoek afhankelijk van de klacht.

** tenzij onvoldoende capaciteit, dan CT thorax/bovenbuik en botscan

2.4.3 TNM staging

Bij multipele simultane tumoren in één borst wordt de tumor met de hoogste T categorie gebruikt voor de classificatie.
Simultane bilaterale borsttumoren moeten onafhankelijk geklasseerd worden.
Voor cTNM geldt zowel het klinisch onderzoek als beeldvorming (bvb mammografie).

cTNM

T – Primary tumor

Tx Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma in situ

Tis (DCIS) Ductal carcinoma in situ

Tis (LCIS) Lobular carcinoma in situ

Tis (Paget's) Paget's disease of the nipple with no tumor (when associated with a tumor, it is classified according to the size of the tumor)

T1 Tumor 2 cm or less in greatest dimension

T1mic Microinvasion 0.1 cm or less in greatest dimension

When there are multiple foci of microinvasion, the size of only the largest focus is used to classify the microinvasion (do not use the sum of all individual foci). The size of multipele foci should be noted however as with multiple larger invasive carcinomas.

T1a Tumor more than 0.1 cm but not more than 0.5 cm in greatest dimension

T1b Tumor more than 0.5 cm but not more than 1 cm in greatest dimension

T1c Tumor more than 1 cm but not more than 2 cm in greatest dimension

T2 Tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension

T3 Tumor more than 5 cm in greatest dimension

T4 Tumor of any size with direct extension to (a) chest wall or (b) skin, only as described below. Chest wall includes ribs, intercostals muscles, and serratus anterior muscle, but not pectoralis muscle

T4a Extension to chest wall, not including pectoralis muscle

T4b Edema (including peau d'orange) or ulceration of the skin of the breast, or satellite skin nodules confined to the same breast

T4c Both T4a and T4b

T4d Inflammatory carcinoma

This is characterized by diffuse, brawny induration of the skin with an erysipeloid edge, usually with no underlying mass. Dimpling of the skin, nipple retraction, or other skin changes, except those in T4b and T4d, may occur in T1, T2, or T3 without affecting the classification.

N – Regional lymph nodes

- *Axillair* (ipsilateraal): klieren interpectoraal (Rotter) en langs de axillaire venen kunnen onderverdeeld worden naargelang het niveau:

Level I (low axilla): lymfeklieren lateraal van de laterale boord van de musculus pectoralis minor

Level II (mid axilla): lymfeklieren tussen de mediale en laterale bord van de musculus pectoralis minor en de interpectorale (Rotter) klieren

Level III (apical axilla): apicale lymfeklieren en klieren mediaal van de mediale boord van de musculus pectoralis minor, met uitzondering van de subclaviculaire of infraclaviculaire klieren.

- *Infraclaviculaire* (subclaviculaire) klieren (ipsilateraal)
- *Mammaria interna* (ipsilateraal): lymfeklieren in de intercostaal ruimte langs de rand van het sternum in de endothoracale fascia.
- *Supraclaviculair* (ipsilateraal).

Andere lymfeklieren (cervicaal, contralateraal mamaria interna), moeten als M1 beschouwd worden.

Nx Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed)

N0 No regional lymph node metastasis

N1 Metastasis in movable ipsilateral axillary lymph node(s)

N2 Metastasis in fixed ipsilateral axillary lymph node(s) or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph nodes(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases

N2a Metastasis in axillary lymph node(s) fixed to one another or to other structures

N2b Metastasis only in clinically apparent* ipsilateral internal mammary lymph nodes(s) in the absence of clinically evident axillary lymph node metastases

N3 Metastasis in ipsilateral infraclavicular lymph node(s) with or without axillarylymph node involvement; or in clinically apparent* ipsilateral internal mammary axillary lymph node metastasis; or metastasis in ipsilateral supraclavicular lymph node(s) with or without axillary or internal mammary lymph node involvement

N3a Metastasis in infraclavicular lymph node(s)

N3b Metastasis in internal mammary and axillary lymph nodes

N3c Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

*clinically apparent= detected by clinical examination or by imaging studies excluding lymphoscintigraphy

M- Distant metastasis

Mx Distant metastasis cannot be assessed

M0 No distant metastasis

M1 Distant metastasis

pTNM

pT: Corresponds to cT categories.
But there may not be gross tumor at the margins of resection.

Only the invasive component counts (not in situ)

pM: Corresponds to cM categories.

pN: At least level I should have been resected to allow evaluation (generally 6 or more lymph nodes)

If classification is based only on sentinel node biopsy without subsequent axillary lymph node dissection, it should be designated with (sn)

pNx: Regional lymph nodes cannot be assessed (e.g. previously removed, or not removed for pathologic study)

pN0: No regional lymph node metastasis.

pN0(i+): The area of cancer spread contains fewer than 200 cells and is smaller than 0.2 mm. The abbreviation "i+" means that a small number of cancer cells (called

isolated tumor cells) were seen in routine stains or when a special type of staining technique, called *immunohistochemistry*, was used.

pN0(mol+): Cancer cells cannot be seen in underarm lymph nodes (even using special stains), but traces of cancer cells were detected using a technique called *RT-PCR*. RT-PCR is a molecular test that can find very small numbers of cancer cells. (This test is not often used to find breast cancer cells in lymph nodes because the results do not influence treatment decisions.)

pN1mi:Micrometastasis (larger than 0.2 mm, but none larger than 2 mm in greatest dimension)

pN1: Metastasis in 1-3 ipsilateral axillary lymph node(s), and/or in ipsilateral internal mammary nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*

pN1a: Metastasis in 1-3 axillary lymph node(s), including at least one larger than 2 mm in greatest diameter.

pN1b: Internal mammary nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*

pN1c: Metastasis in 1-3 axillary lymph node(s) and internal mammary nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent*

*not clinically apparent = not detected by clinical examination or by imaging studies excluding lymphoscintigraphy

pN2: Metastasis in 4-9 ipsilateral axillary lymph node(s), or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the absence of axillary lymph node metastasis (clinically apparent = detected by clinical examination or by imaging studies (excluding lymphoscintigraphy) or grossly visible pathologically).

pN2a: Metastasis in 4-9 axillary lymph node(s), including at least one larger than 2 mm.

pN2b: Metastasis in clinically apparent internal mammary nodes, in the absence of axillary lymph node metastasis

pN3: Metastasis in 10 or more ipsilateral axillary lymph node(s); or in ipsilateral infraclavicular lymph nodes; or in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or in more than 3 axillary lymph nodes with clinically negative, microscopic metastasis in internal mammary lymph nodes; or in ipsilateral supraclavicular lymph nodes.

pN3a: Metastasis in 10 or more axillary lymph nodes (at least one larger than 2 mm) or metastasis in infraclavicular lymph nodes.

pN3b: Metastasis in clinically apparent ipsilateral internal mammary nodes in the presence of one or more positive axillary lymph nodes; or metastasis in more than 3

axillary lymph nodes and in internal mammary lymph nodes with microscopic metastasis detected by sentinel lymph node dissection but not clinically apparent.

pN3c: Metastasis in supraclavicular lymph node(s)

2.4.4 Stage grouping

Stadium	T	N	M	Type screening
Stage 0	Tis	N0	M0	Geen screening
Stage I	T1	N0	M0	Geen screening
Stage II A	T2	N0	M0	PET/CT
	T1	N1	M0	PET/CT
	T0	N1	M0	PET/CT
Stage IIB	T2	N1	M	PET/CT
	T3	N0	M0	PET/CT
Stage IIIA	T0	N2	M0	PET/CT
	T1	N2	M0	PET/CT
	T2	N2	M0	PET/CT
	T3	N1, N2	M0	PET/CT
Stage IIIB	T4	N0, N1,N2	M0	PET/CT
Stage IIIC	Any T	N3	M0	PET/CT
Stage IV	Any T	Any N	M1	PET/CT

2.4.5 Genetische testing voor erfelijke vormen van borstkanker: criteria

Belgian guideline for diagnostic testing criteria for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (HBOC) gene panel analysis *

I. Woman with breast cancer + one of the following:

Personal history	• diagnosed ≤ 50yrs • bilateral breast cancer if the first cancer was diagnosed < 60yrs • triple negative breast cancer < 60yrs • HER2 negative (hormone receptor-negative or hormone receptor-positive) breast cancer eligible for PARP-inhibitors: in high-risk (neo)adjuvant setting or metastatic setting • ovarian cancer or pancreatic adenocarcinoma at any age
Family history	• diagnosed < 60yrs and one relative with bilateral breast cancer, or breast cancer < 60yrs, or prostate cancer diagnosed < 60yrs • a first or second degree relative with male breast cancer, ovarian cancer, pancreatic adenocarcinoma, or metastatic prostate cancer • ≥ 3 individuals with breast cancer and/or prostate cancer, one is a first degree relative of the other two (excluding male transmitters if father is not affected) and one diagnosed at an early age (< 60yrs)
Other	• individual of ethnicity associated with a higher frequency of specific mutations (e.g., Ashkenazi Jewish): eligible for founder mutation testing • other family situations with a priori chance of mutation >10% according to BRCAPRO or Evans criteria or Manchester score

Comment: test more than one affected relative if criteria remain positive after excluding the negative case as a phenocopy

II. Women with high grade epithelial ovarian cancer at any age (excluding mucinous ovarian cancer)

III. Male with breast cancer

IV. Family history only

- first degree unaffected relative of any of the above on a case-by-case basis
- testing of unaffected family members should only be considered when no affected family member is available and then the unaffected family member with the highest probability of mutation should be tested

* The minimal set of genes which are required for breast and ovarian cancer risk testing includes: BRCA1, BRCA2, PALB2, BARD1, BRIP1, RAD51C, RAD51D, ATM, CHEK2, TP53, MLH1, MSH2 and MSH6 genes Narod S. Which genes for hereditary breast cancer? N Engl J Med 2021; 384:471-473

* Nota:

De Evans/Manchester criteria bepalen het risico dat een individu een BRCA1 of 2 mutatie heeft.

De Manchester criteria zijn gevoeliger doch minder specifiek ivm de BRCAPRO. In 2009 is een update geweest van de Evans score waarbij ook informatie van de tumorbiologie werd gekoppeld aan de familiale kankeranamnese

De IBIS calculator is een calculator om het individueel risico op borstkanker te bepalen (niet het risico op BRCA mutatie), en daarbij kunnen ook gegevens ivm BRCA bij patient of familie ingevoerd worden.

Canrisk wordt steeds meer gebruikt als calculator

Germline testing voor genen gerelateerd aan hereditair borst en ovariumkanker (HBOC):

Afname bloedstaal en genetic counseling, in samenwerking met Centrum voor Menselijke Erfelijkheid (CME), UZ Leuven.

NGS met genenpanel ter detectie van HBOC en HNPCC (Lynch syndroom). Er worden 25 genen nagekeken op (punt)mutaties. Voor BRCA 1 en 2 genen worden ook de exonische deleties en duplicaties opgespoord.

Dit kankergenenpanel bestaat uit volgende hereditaire predispositie genen:

BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, CDH1, STK11, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, MUTYH, PALB2, CHEK2, ATM, BRIP1, BARD1, BLM, FAM175A, MRE11A, NBN, RAD50, RAD51C, RAD51D, XRCC2, MEN1

3 Pathologie

3.1 Diagnose van B3 letsels op CNB en VACNB

B3 letsels = letsels met onzeker biologisch gedrag: hebben een borderline histologie en een variabel doch laag risico op geassocieerde maligniteit waardoor een ruimere bioptie/ excisie aangewezen kan zijn cf infra: tabel 'Consensus recommendations for the management of B3 lesions'

B3 letsels in de borst zijn:

- Atypische ductale hyperplasie (ADH)
- Vlakke epitheel atypie (VEA)
- Atypische lobulaire hyperplasie (ALH) en Klassiek LCIS: lobulaire neoplasie (LN)
- Papillair letsel
- Radial scar

Phyllodes tumor: zeldzame fibroepitheliale borsttumor die obv histologische criteria wordt onderverdeeld in benigne, borderline en maligne. De meeste phyllodes tumoren zijn goedaardig. Lokaal recidief is mogelijk, meestal 2-3 jaar na diagnose, aan een

overall rate van 21%, met een range van 10-17%, 14-25% en 23-30% voor respectievelijk benigne, borderline en maligne phyllodes tumoren. Recidief kan gelijkaardig zijn aan of hogere graad hebben dan de oorspronkelijke tumor. Positief snedevlak bij excisie is grootste predictor op recidief, zeker bij borderline en maligne tumoren. Volledige excisie is dus aangewezen bij borderline en maligne phyllodes.

Tevens hebben een aantal van deze letsels een verhoogd risico op het later ontwikkelen van een invasief borstcarcinoma:
Bij ADH en ALH is er een risico van ongeveer 10% over 10j (Life time RR van ongeveer 5), bij LCIS zelfs 25% (of RR van 10). Bij deze letsels is dan ook jaarlijks mammo-echo (of MRI op voorstel radioloog) aangewezen.

Table 10

Summary of the recommendations for each B3 lesion

	Diagnosis made by CNB	Diagnosis made by VAB
ADH	OE	OE. surveillance can be considered in a few special situations after discussion at the MDM
FEA	VAB to complete removal of the lesion visible in any imaging method	Surveillance is justified if the radiological lesion has been removed
LN	OE or VAB (remove US-visible lesion)	OE or high-risk surveillance if the radiological lesion has been removed
PL	Remove by VAB	
PT	OE. Free margins in borderline and malignant PTs	Follow-up in completely excised benign PTs surveillance is justified
RS	VAB or OE of visible lesion	Surveillance is justified if the radiological lesion has been removed

VAB usually the lesion should not exceed 2.5 cm in diameter. For larger lesions, OE is preferred, *LN* only classical type. LN pleomorphic, LIN 3, LN extended, and LN with necrosis are defined as B5a lesions and should undergo OE, *PL* with atypia: Such a lesion should not be classified as papilloma, but rather as FEA or ADH according to the type of atypia found

3.2 Pathologie rapport: klassieke prognostische en predictieve factoren, biomarkers en moleculair onderzoek

Nota: gelieve steeds gestandaardiseerde oriëntatie te gebruiken voor de brede excisies: lange draad lateraal, korte draad craniaal en middellange draad mediaal

Invasief carcinoom: Histologisch tumortype en graad volgens WHO classification of Breast Tumours (gradering volgens Nottingham)

1. <u>De meeste frequente types zijn:</u>

Invasief borstcarcinoma ‘no special type’ (NST) / Invasief ductaal adenocarcinoma (IDA):

heterogene groep van borstcarcinomen die verder worden gesubtypeerd ahv ER, PR, Ki67 en Her2 (cfr tabel infra ‘Surrogaat voor genetische classificatie borstcarcinomen via anatomopathologische kenmerken volgens ESMO’):

- ‘Luminal A’,
  - ‘Luminal B (Her2-negatief)’
  - ‘Luminal B (Her2 positief)’
  - ‘Her2 positief (non-luminal)’
  - ‘Triple-negatief’

Hormoonreceptor positieve borstkanker is het meest frequente subtype borstkanker. Her2-positieve borstkanker omvat ongeveer 10-20% van de borstkankers. Triple-negatieve borstkanker omvat ongeveer 13-17% van de borstkankers.

Invasief lobulair adenocarcinoma (ILA): 5 tot 15% van alle borstcarcinomen, wordt verder onderveeld in:

Klassiek ILA:

typisch ER+PR+ én Her2-, meestal luminal A, soms luminal B.

betere outcome dan niet-klassiek ILA.

Niet-klassiek ILA:

Pleiomorf ILA: vaak ER- (ongeveer 10% zou ER+ zijn); kunnen Her2+ zijn.

Solied ILA: soliede groei en meer mitosen dan klassiek ILA.

- <u>Minder frequente types zijn:</u>

· Tubulair carcinoma: goed gedifferentieerd adenocarcinoma met predominant tubulair groeipatroon, luminal A (ER+, Her2-, Lage Ki67).

· Cribriform carcinoma: goed gedifferentieerd adenocarcinoma met predominant cribriform groeipatroon, luminal A (ER+, Her2-, Lage Ki67).

· Mucineus carcinoma: goed tot matig gedifferentieerd adenocarcinoma met met extracellulaire mucus, meestal ER+PR+Her2-.

· Mucineus cystadenocarcinoma: zeer zeldzaam adenocarcinoma met grote cysten, meestal ER-PR-Her2-.

· Invasief micropapillair carcinoma: komt meestal voor in combinatie met een ander type borstcarcinoma, luminal A of B (meestal ER+PR+), maar kan ook triple negatief of Her2 positief zijn. Meer kans op LVI en axillaire lymfeklier metastase!
· Carcinoma met apocriene differentiatie: 1% van de borstcarcinomen, ER-PR- en AR+. Androgeenreceptor (AR) activatie is geassocieerd met Her2 overexpressie en/of amplificatie in 30-60% van de gevallen. Kunnen ook triple-negatief zijn.
· Metaplastisch carcinoma: 0.2 tot 1% van de borstcarcinomen. Heterogene groep van invasieve borstcarcinomen die gekenmerkt wordt door differentie van het neoplastisch epitheel richting atypische squameuze, spoelcellige en/of mesenchymale/matrix-producerende elementen. >90% van deze tumoren zijn triple negatief. Kunnen laaggradig of hooggradig zijn!
· Zeldzame en Salivary gland-type carcinomen: adenoid cystisch carcinoma, acinic cell carcinoma, secretoir carcinoma, mucoepidermoid carcinoma, polymorf adenocarcinoma, tall cell carcinoma with reversed polarity.
· Neuroendocriene tumor en neuroendocrien carcinoma: <1% van de borstcarcinomen, diffuse expressie van chromogranine en/of synaptofysine.
Nota: de vermelde types kunnen ook gemengd voorkomen

2. Maximale diameter

Lymfovasculaire invasie (LVI): niet aantoonbaar / aanwezig

Perineurale invasie (PNI): niet aantoonbaar / aanwezig

DCIS / pleiomorf LCIS of LCIS met comedonecrose / klassiek LCIS (klein- en/of grootcellig): niet aantoonbaar / aanwezig

- Indien tepel aanwezig is, wordt ook morbus Paget nagekeken

3. Snijranden invasief carcinoom, DCIS, pleiomorf LCIS of LCIS met comedonecrose
(Geen snijranden voor klassiek LCIS)

Lymfeklier status (sentinel en/of okselevidement): negatief / geisoleerde tumorcellen (ITC) / micrometastase / macrometastase met of zonder kapseldoorbraak

pTNM

Van Nuys Prognostische Index (VNPI): igv DCIS / pleiomorf LCIS of LCIS met comedonecrose zonder invasief carcinoom (zie lager)

4. Resectie na neo-adjuvante chemotherapie:

a. Evaluatie respons op therapie volgens Pinder (Histopathology 2007;50-409-17):

- Tumor respons:

#Complete pathologische respons: geen residueel carcinoma

#Complete pathologische respons: geen residueel invasief carcinoma, wel residueel DCIS

#Partiële respons op therapie: minimale residuele ziekte, minder dan 10% van tumor blijft over

#Partiële respons op therapie: tekens van respons, maar 10-50% van tumor cellulariteit blijft over in vergelijking met CNB

#Partiële respons op therapie: tekens van respons, maar meer dan 50% van tumor cellulariteit blijft over in vergelijking met CNB

#Geen tekens van respons op therapie

- Nodale respons:

#Geen lymfeklier metastase en geen tekens van fibrose in de lymfeklieren

#Geen lymfeklier metastase, maar wel tekens van respons (fibrose)

#Lymfeklier metastase en tekens van respons (fibrose)

#Lymfeklier metastase zonder tekens van respons op therapie

b. Evaluatie respons op therapie volgens Residual Cancer Burden (RCB)

i. online calculator: www.mdanderson.org/breastcancer_RCB

ii. 4 categoriën obv hoeveelheid residuele ziekte na neoadjuvante therapie:

1. RCB-0: complete pathologische respons pCR
2. RCB-I: minimal burden
3. RCB-II: moderate burden
4. RCB-III: extensive burden

- predictief voor herval en survival voor alle borstkanker subtypes (dr. Symmans ASCO 2020)

TABLE 1: Event-Free Survival at 5 Years and 10 Years

Breast Cancer Subtype	Pathologic Complete Response	RCB-I	RCB-II	RCB-III
Triple-Negative				
5 yr	91%	80%	66%	28%
10 yr	86%	75%	61%	25%
HR–/HER2+				
5 yr	94%	85%	63%	60%
10 yr	93%	85%	63%	60%
HR+/HER2+				
5 yr	94%	91%	76%	54%
10 yr	91%	83%	64%	45%
HR+/HER2–				
5 yr	88%	91%	80%	71%
10 yr	81%	86%	69%	52%

HR = hormone receptor; RCB = residual cancer burden.

Stromaal ontstekingsinfiltraat (tumor-infiltrerende lymfocyten TILs):
op CNB, percentage van stroma dat wordt ingenomen door TILs: wordt momenteel gerapporteerd als: geen; beperkt < 20%; matig 20-50%; fors >50%

prognostische marker: hoog aantal TILs is geassocieerd met betere outcome en betere respons op neo-adjuvante therapie in triple-negatieve en Her2-positieve borstcarcinomen

- ER en PR
    - Bij invasief carcinoom, DCIS en pleiomorf LCIS
    - Update ASCO/CAP 2020: rapporteren ER laag positief (1-10% positieve tumorcellen)
    - Kwaliteitscontrole : 2e lezing ER <10% of ER zwakke intensiteit (score 1)
- Her2
    - IHC (ASCO/CAP 2018) : Score 0, 1+, 2+ en 3+
    - Bij score 2+ en 3+ : SISH Her2
    - Her2 low (DESTINY-Breast04 studie : behandeling met Trastuzumab Deruxtecan)

5. ER en PR:

immuunhistochemisch onderzoek

op CNB (en indien nodig, te herhalen op resectiespecimen)
indicatie: invasief borstcarcinoom (primair of gemetastaseerd), DCIS, pleiomorf LCIS of LCIS met comedonecrose
interpretatie en klinisch belang:
https://sharepoint.zol.be/ZOLdoc2/DienstPathologischeOntleedkunde/Lists/Document/IHC ERPR borst.docx
update 2020: ER met aankleuring in 1-10% van de tumorcellen is 'laag positief' (geldt niet voor PR). Dient met patiënt te worden besproken, met name dat data omtrent respons op hormonale therapie beperkt zijn.

6. HER2:
immuunhistochemisch onderzoek; igv score 2+ of 3+ ook moleculair onderzoek SISH
op CNB (en indien nodig, te herhalen op resectiespecimen)
indicatie: invasief borstcarcinoom (primair of gemetastaseerd)
interpretatie en klinisch belang:

- HER2 positief (IHC 2+ met positieve SISH of IHC 3+):
    - vroegtijdige borstkanker: behandeling met Trastuzumab vanaf pT1b, associatie van Pertuzumab in geval van klieraantasting
    - gemetastaseerde setting: mogelijkheid tot behandeling met HER2-gerichte therapie (Trastuzumab/Pertuzumab, Trastuzumab Deruxtecan, Trastuzumab Emtansine, Tucatinib)
- HER2 low (IHC 1+ of IHC 2+ met negatieve SISH):
    - Gemetastaseerde setting: mogelijkheid tot behandeling met Trastuzumab Deruxtecan na minstens 1 voorafgaande lijn chemotherapie voor gemetastaseerde ziekte of indien recidief tijdens of binnen 6 maanden na afronden van de adjuvante chemotherapie (DESTINY-Breast04 studie)

https://sharepoint.zol.be/ZOLdoc2/DienstPathologischeOntleedkunde/Lists/Document/IHC Her2 borst.docx

7. Ki67:
immuunhistochemisch onderzoek
op CNB
indicatie: invasief borstcarcinoom

interpretatie:

Geen eenduidige internationale consensus wat betreft scoring en cut-offs: ongeveer 20%; en 14% volgens tabel met verschillende moleculaire subtypes (Ki67 <10% = laag en Ki67 >30% = hoog)

- Intra- en interobserver variatie
- Mogelijke toekomst in AI

klinisch belang:

- DD tussen luminal A en luminal B, overweeg Ki niet te gebruiken zo 10-30%

Beslissing omtrent chemotherapie bij ER+ matig gedifferentieerd adenocarcinoma

Neo-adjuvante setting, voor start van behandeling: hoge Ki is predictief voor complete pathologische respons

Neo-adjuvante setting, na behandeling: hoge Ki is geassocieerd met ongunstige prognose

8. PD-L1:

   immuunhistochemisch onderzoek

   indicatie: gemetastaseerd triple negatief borstkanker (mTNBC)

   uitvoerend labo: referentielabo UZ Leuven

   interpretatie: Combined Positive Score (CPS) = het aantal PD-L1 aankleurende cellen (tumorcellen en immuuncellen) gedeeld door het totaal aantal viabele tumorcellen x 100 (= score).

   klinisch belang: bij 1e lijn gemetastaseerd triple negatieve borstkanker is er mogelijkheid tot behandeling met pembrolizumab (= immuuntherapie) indien tumoren PD-L1-expressie vertonen met een CPS > of = 10. Behandeling met pembrolizumab in combinatie met chemotherapie op basis van paclitaxel of gemcitabine en carboplatine.

9. Gen expressie profilering: GEP-testen

via Next Generation RNA Sequencing (NGS),

- De verzekering voor geneeskundige verzorging betaalt deze terug als ze in een erkende borstkliniek met een overeenkomst uitgevoerd worden.
- indicatie: early stage T1/T2 NO/N1 ER+ Her2-Ouder dan 45
- Standaard: MammaPrint via NGS, uitgevoerd door UZ-Leuven

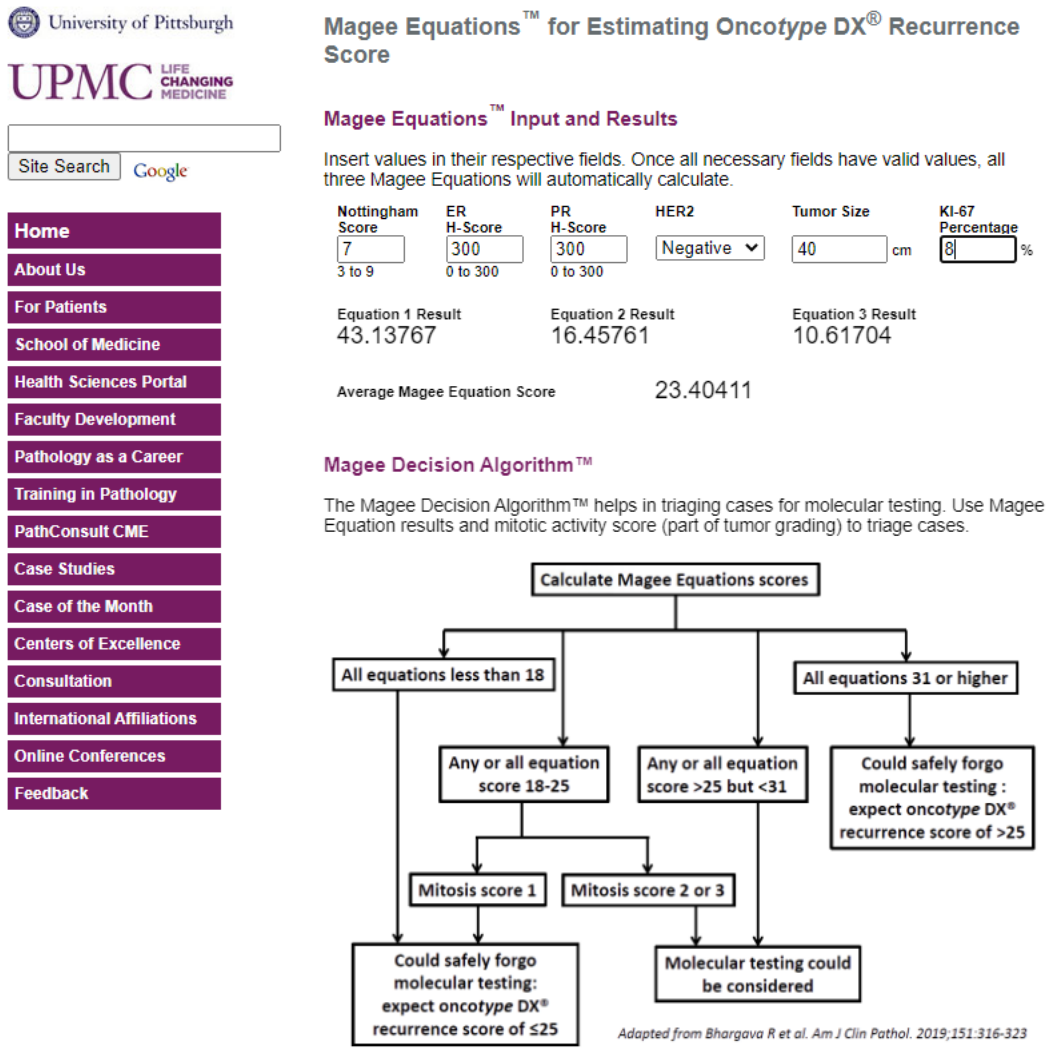
    - TAT : 10 werkdagen (max 15) na ontvangst van het staal in Pathologische Ontleedkunde-UZLeuven.
- Alternatief: Oncotype DX via Taqman uitgevoerd door Genomic Health
    - TAT : +/- 7-10d na ontvangst materiaal

Clinical risk kan bepaald worden via http://www.mymammaprint.com (MINDACT trial)

13 Clinical risk assessment according to modified Adjuvant!Online

Table S 13: Classification of patients according to clinical risk assessment by the modified version of Adjuvant!Online

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



NGS borstgenenpanel op weefsel

indicatie: gemetastaseerd ER+ Her2- borstcarcinoom

uitvoerend labo: ZOL Genk in samenwerking met UZ Leuven

interpretatie: het borstgenenpanel bevat volgende genen: AKT1, ARID1A, BRCA1, BRCA2, CCND1, CCNE1, CDH1, CDKN2A, ERBB2, ERBB3, ERBB4, ESR1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, GATA3, MDM4, NF1, PALB2, PIK3CA, PTEN, RB1, TP53.

klinisch belang:

De mutatie in ESR1 wordt in verband gebracht met resistentie aan anti-oestrogeen behandelingen (Toy et al. Cancer Discov 2017;7: 277-287

10. BRCA

niet somatisch testen op weefsel, maar germline testing op bloed

klinisch belang:

in kader van mogelijke erfelijke borstkanker (cfr. 2E genetische testing voor erfelijke vormen van borstkanker: criteria)
adjuvante behandeling gedurende 1 jaar met PARP inhibitor bij hoogrisico HER2- borstcarcinoom (triple negatief of ER+/HER2-) met een kiembaan *BRCA1* of *BRCA2* mutatie.
gemetastaseerd borstkanker met germline mutatie komt in aanmerking voor PARP inhibitoren

11. AR

immuunhistochemisch onderzoek
indicatie: gemetastaseerd triple negatief borstkanker (mTNBC)
klinisch belang: clinical trials met androgeen targeted therapy

4 Behandeling

4.1 CARCINOMA IN SITU (CIS)

4.1.1 Klassiek Lobulair CIS (LCIS kleincellig en grootcellig)

- pathologische diagnose (bij graad 3 of comedonecrose wel dikwijls microcalcificaties)
- = risicofactor voor invasief borstca (bilateraal; ductaal en lobulair)- Resectie zie B3 letsels
- risicoberekening volgens IBIS
- Verdere behandeling rekening houdend met berekend risico:
- conservatief: Follow-up (levenslang): 6-maandelijks anamnese en K.O.; jaarlijks RX en echo borsten; evt alternerend met MRI

- Tamoxifen zo receptorpositief te bespreken met patiënte; 10mg/2d of 20mg 2x/week 3jaar

- ofwel: profylactisch bilateraal ME en reconstructie (voordeel: geen FU, geen tamoxifen)
- Geen radiotherapie noch chemotherapie

4.1.2 Ductaal CIS (DCIS) en pleiomorf LCIS of LCIS met comedonecrose)

a) Behandeling:

Brede excisie +/- Radiotherapie:

Overweeg **geen** radiotherapie bij VNPI ≤6 (MOC),
tenzij: marge <2mm
Comedonecrose
Graad 3

Boost
Steeds boost <70 jaar
Steeds boost bij positief snedevlak of marge <2 mm

Recoupe:
- bij inkt tegen tumor
- Geen zo marge >0 en ≤ 2mm EN radiotherapie, rekening houdend met geschat residueel volume DCIS

Overweeg sentinel zo massa-effect, graad 3, vooral zo lateraal gelegen waardoor sentinel in 2e instantie niet mogelijk is

Mastectomie + sentinel

- Tamoxifen 10mg/2d of 20mg 2x/week 3jaar bij ER positieve tumoren. Reduceert ipsilateraal en contralateraal recidiefrisico. Er is geen aangetoond overlevingsvoordeel.
  Bij mastectomie enkel reductie van contralateraal risico, bijdrage in absolute waarde klein (2-3%) en dus af te wegen tov neveneffecten, kans op endometiumcarcinoma of trombose (cf leeftijd, hysterectomie..) en levensverwachting.

Prognose wordt mede bepaald door de gewijzigde VNPI index:

Van Nuys Prognostic Index (VNPI) for DCIS

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
DCIS Size	≤ 15 mm	16 to 40 mm	> 40 mm
DCIS Grade	Grade 1 to 2	Grade 1 to 2 + necrosis	Grade 3
Excision Margin	≥ 10 mm	1 to 9 mm	< 1 mm
Patient Age	> 60 years	40 to 60 years	< 40 years

Impact van VNPI op prognose: (exclusie van patiënten die mastectomie kregen)

10j local recurrence free survival 10j breast cancer specific survival

VNPI 4-6	96%	100%
VNPI 7-9	73%	97.7%
VNPI 10-12	37%	97.6%

4.1.3 Paget van de borst:

- Aandoening van de tepel en areola, eventueel overgrijpend op de periareolaire huid. Eczeemachtig uitzicht met korstvorming, afschilfering tot zelfs erosieve huidletsels. Histologisch: DCIS spreidend in het epiderm.
- Al of niet geassocieerd met een onderliggend invasief of niet invasief carcinoma in het borstklierweefsel.

4.1.3.1 Diagnose

Incisionele biopsie onder locale anesthesie zo onderliggende pathologie uitgesloten werd. Zo micro's of massa in de borst: CNB en staging (cf. richtlijn m.b.t. operabele tumoren).

4.1.3.2 Behandeling

- Resectie TAC (tepel areola complex) + radiotherapie

Mastectomie + sentinel al dan niet met reconstructie

- Radiotherapie alleen (zo geen onderliggende micro's of tumor)

- Bestralingsschema: cf. "Borstklier na borstsparende chirurgie"
- Dosis: cf. "Borstklier na borstsparende chirurgie"
- Boost tv het tepel- areola complex: uitwendig d.m.v. Elektronen met 1 cm bolus.

Systemische therapie: Geen solide gegevens voor het nut van adjuvant tamoxifen bij pure Paget. In principe cf. Hormoontherapie bij DCIS (tenzij andere onderliggende letsels).

4.1.3.3 Follow up

Idem als voor DCIS bij pure Paget, zoniet cf. invasieve tumoren

4.2 HEELKUNDIGE BEHANDELING OPERABELE INVASIEVE TUMOREN

4.2.1 Borstsparende chirurgie

Brede tumorresectie of lumpectomie met okselstaging in geval van invasieve carcinomen (sentinel node of okselevidement).

Indicaties
Vermits de tumor met een marge van minstens 1 cm verwijderd dient te worden, is de relatieve grootte van de tumor in verhouding tot de grootte van de borst een belangrijke parameter bij het bepalen van de mogelijkheid tot een borstsparende operatie.

Exclusiecriteria
- Tumor relatief te groot in verhouding tot het borstvolume
- Uitgebreid begeleidend ductaal carcinoma in situ (diffuse pathologische microcalcificaties)
- Relatief exclusiecriterium: retro-areolair gelegen tumor (ook tepelareolacomplex resectie is mogelijk)
- Contra-indicatie voor radiotherapie, zoals vroegere bestraling op de borst, zwangerschap, ataxia teleangiectasia, ...

Techniek
- Incisie boven de tumor: peri-areolair, radiair of volgens de huidlijnen.
- Scherpe dissectie van de letsels waarbij dit in toto verwijderd wordt, met een marge van minstens 1 cm. Na oriënteren van het letsel wordt het specimen voor anatomopathologie verwezen.
- Plaatsen van clips (minimum 4) in de tumorholte. Na eventuele mobilisatie van het borstklierweefsel rondom de tumorholte kan de tumorholte radiair of concentrisch worden gesloten. De huid wordt bij voorkeur intradermaal gesloten.
- Bij oncoplastische technieken kan de incisie op afstand van de tumor liggen.
- Recoupe: bij inkt op de tumor, zo focaal < 1mm kan men overwegen geen recoupe te doen : herval 2.9% ipv 1.1% op 5j (St. Gallen 2019)

4.2.2 Mastectomie

Indicaties
Alle tumoren die niet in aanmerking komen voor borstsparende chirurgie of indien de patiënte geen borstsparende ingreep wenst.

Exclusiecriteria
Locally advanced borstcarcinoma: T4d, N2, N3 en gemetastaseerd borstcarcinoom: M1. Hier vormt systemische therapie de eerste behandeling (eventuele uitzondering: mastectomie om hygiënische redenen).

Technieken
Mastectomie simplex:

Horizontale of radiaire ovalaire incisie over de borst. Vrijprepareren van de craniale en caudale huidflap. En bloc resectie van het borstklierweefsel met de fascia van de pectoralis major.

Mastectomie en okselevidement volgens Madden-Patey:
Horizontale of radiaire racketvormige incisie over de borst. Vrijprepareren van de craniale en caudale huidflap. En bloc resectie van het borstklierweefsel met de fascia van de pectoralis major. Aan de rand van de musculus pectoralis minor wordt de okselruimte geopend. Opzoeken van de nervus thoracicus longus, vena axillaris en subclavia en de thoracodorsale bundel. En bloc resectie van de borstklier met het okselklierweefsel level I, II en (bij uitgebreide kliermetastasering) level III. De nervus thoracicus longus, de thoracodorsale bundel, de laterale pectorale zenuw worden gespaard. De bovenste en/of onderste intercostobrachiale zenuw kan worden opgeofferd of gespaard. De ruimte van Rotter (level II) tussen de musculus pectoralis major en minor dient te worden geopend en te worden gepalpeerd.
Bij palpabele kliermetastasen hier dient deze afzonderlijk te worden uitgeruimd.
Hemostase.

Huidsparende – tepelsparende mastectomie:
Hierbij wordt al het klierweefsel onder de huid verwijderd resp.zonder of met sparen van areola en tepel

Sluiten op drain of met Quilting techniek zonder drain

Opmerking: bij perifeer gelegen tumoren waarvoor neo-adjuvante therapie gegeven wordt best ook een clip geplaatst zelfs indien er sowieso een mastectomie gepland is. Er kan dan ook een Rx specimen gebeuren.

4.2.3 De sentinel procedure

a) Definitie
De sentinel node of schildwachtklier is de eerste lymfeklier waarnaar tumorcellen rechtstreeks draineren. Dit is gebaseerd op de theorie van sequentiële metastasering van de tumor in de regionale lymfeklieren. Andere klieren in hetzelfde lymfatische gebied worden pas later aangetast.

b) Indicatie: steeds tenzij:
cT4d
Reeds axillaire chirurgie (bespreekbaar cf ASCO))
Zo de therapie niet beïnvloed wordt
Te overwegen : geen zo N0, >70j, Gr1-2, < 2cm, RT cf SOUND,Sentima en BOOG trial)
Klinisch pos klier of beeldvorming met FNAC positieve klier? Zie verder.
Wel sentinel overwegen: zo lage load: echografisch (1-2 klieren met beperkte aantasting
Voorstel: geval per geval bespreken op MOC en Targeted Axillary Detection (TAD): markeren positieve klier en excideren, tevens sentinel.

Klinische situatie

1. cN0	Sn +/- RTax of OE ifv aantal pos Sn
2. cN1 upfront (kleine lading preop)	TAS +/- RTax of OE ifv aantal pos Sn
3. cN0 na NACT	TAS
4. cN+ na NACT	Bespreken op MOC
5. ypN+ na NACT + TAD	Bespreken op MOC

- TAS: Tailored axillary surgery: Sn+palpabele +/- targeted.
- TAD Targeted axillary dissection
- +/- RTax of OE (bij pos sn): zie verder
- Nog beperkte gegevens vooral bij (2),4 en 5: eerst bespreken op MOC

Timing tov NACT (zo cN0):

-Pre: te overwegen bij Her2+ gezien bij pN+ Perjeta terugbetaald wordt doch nadeel van uitstel chemo bij verwikkelingen, standaard is ook hier post NAC.

-Post: alle andere situaties cf downstaging

c) Bij wie OE?

Bij > 2 pos. Sn (tenzij ≥ 6 sentinels in totaal (grens OE).
Als geen systemische therapie
Als ypN+ te bespreken op MOC
Zo bepalend voor chemo (doordat door OE stadium van pN1 naar pN2 zou gaan) Cf infra algemene opmerking
- eerst mammaprint: zo indicatie chemo is er geen OE nodig
-als mammaprint laag risico:
berekenen kans op 4 of meer positieve klieren (cN2)
De kans tot upstaging kan benaderd worden via het nomogram van Krag et al J Clin Oncol 26:2093-2098. Zie Excel bestand

Timing OE ?

Vóór adjuvante chemo, na NACT

d) Bij wie RT axilla na pos sentinel en geen OE

Radiotherapie tributaire klierstreken vanaf ≥ 1 macrometastase

e) Plaatsen pintuition magneet:

-Zo NACT

- Bij verdachte klieren op US pre NACT
- FNAC van grootste klier en plaatsen clip indien positief (hydromarker! Als nog MRI of pintuition rechtstreeks)
- Pre-op: localisatie van de clip met pintuition of harpoen
- Operatief: verwijderen van de geclipte klier + sentinel

-Zo geen NACT

bij 1 of 2 licht verdikte cortex (FNAC+): nog sentinel overwegen met reperage (TAD/TAS)

Vriescoupe van Sentinel:

Te overwegen bij Sn post chemo zo dit beleid beïnvloedt.
Bij autologe reconstructie, doch veel verlies operatietijd indien reconstructieve afgeblazen moet worden met belangrijke psychische impact op patiënte. Overweeg sentinel vooraf.

4.2.4 Okseluitruiming

Techniek

Een standaard okselevidement omvat level I en II, zoals deze worden beschreven anatomisch ten opzichte van de musculus pectoralis minor. De ruimte van Rotter behoort tot level II. Bij uitgebreide kliermetastasering is de uitruiming van level III aangeraden.

4.2.5 Postoperatieve zorgen

Kinesitherapiebeleid na oksel–procedure
Mobilisatie schouder 1x/dag vanaf dag 2. Verder te zetten tot volledige recuperatie van de schouderfunctie. Geen lymfedrainage tot verwijderen drains!

Uitwendige borstprothese:
Voorlopige prothese zo snel mogelijk na het verwijderen van de drain en heling van de wonde Silicone prothese: zo litteken stevig geheeld en postradiotherapie sekwellen geregresseerd zijn

4.3 RADIOTHERAPIE OPERABELE INVASIEVE TUMOREN

4.3.1 Borstklier na borstsparende chirurgie

Bestraling van de volledige borstklier

Indicatie: na borstsparende chirurgie

- Bestralingsschema

Hypofractionatieschema: cfr infra

Partiële borstbestraling : volgens GEC-ESTRO richtlijnen, cfr infra

Boost tumorbed:

- Indicatie: in principe altijd na bestraling van de borstklier
- Techniek:

Dieper gelegen tumorbed:

Uitwendig dmv fotonen

Oppervlakkig gelegen tumorbed (CTV minder of gelijk aan 28 mm onder epiderm)

Uitwendig dmv electronen (rekening houdend met organs at risk)

Uitwendig dmv fotonen (rekening houdend met organs at risk)

Dosis:

Hypofractionatieschema:

Borst: 40.05 Gy/ 2,67 Gy (15 fr)

Boost uitwendig:

Negatief snedevlak: 13,35 Gy / 2,67 Gy (5 fr)

Positief snedevlak: 18,69 Gy / 2,67 Gy (7 fr)

'Extreme' Hypofractionatieschema volgens Fast Forward

Borst: 26Gy / 5.2 Gy 5 fracties over 1 week

Boost: 10 Gy in 5 fracties van 2 Gy

Geen boost:

- (> 75j)
- 70-74 jaar: ifv risicofactoren lokaal herval : niet bij LVI, gr III, T3, ER-)
- 51-69 jaar T1G1

WELKE PATIENTEN ?

- pTis, pT1-3 pN0
- enkel bestraling borst of thoraxwand (ook bilateraal)
- vanaf 50 jaar
- status na axillary staging/or dissection
- complete microscopic excision of primary tumour (negatieve snedevlakken)
- mannen en vrouwen
- niet na reconstructie/borstprothese/expander

4.3.2 Ziekte van Paget van de tepel/areola zonder tumor in de borst

4.3.2.1 Behandelingsmogelijkheden

resectie TAC (tepel areola complex) + radiotherapie
mastectomie + sentinel al dan niet met reconstructie
radiotherapie alleen

4.3.2.2 Bestraling van de volledige borstklier

Bestralingsschema: cfr “Borstklier na borstsparende chirurgie”
Dosis: cfr “Borstklier na borstsparende chirurgie”
Boost thv het tepel- areola complex: uitwendig dmv electronen met 1 cm bolus.

4.3.3 Thoraxwand na mastectomie

a) Indicaties thoraxwandbestraling:
   - T3 (cT3 en/of pT3)
     T4 (cT4 en/of pT4)
   - Aangetaste okselklier(en)
   - Positief snedevlak
   - Te overwegen bij:
     Lymfovasculaire invasie: ifv andere risicofactoren, te bespreken op MOC
     Triple negatieve borsttumoren ifv andere risicofactoren, te bespreken

b) Bestralingsschema:

Hypofractionatieschema

Fast Forward (Cfr indicaties onder 4.3.1)

c) Indicatie voor boost

- Positief snedevlak

d) Dosis

Thoraxwand: 40.05 Gy / 2,67 Gy (15 fr)

Boost (uitwendig): 18,69 Gy / 2,67 Gy (7 fr)

4.3.4 Bestraling van regionale lymfeklierstreken

MSP: Mediaan Subclavia en Parasternale klierstreken

Axilla level III

Axilla level II (posterieur van Ruimte van Rotter)

Axilla level I

- Ruimte van Rotter

4.3.4.1 Indicaties voor bestraling van mediaan subclavia en parasternaal (MSP) klierketen

- Axillaire klieraantasting pN1 – 3

Te overwegen bij mediaal / centraal gelegen tumor > 5 mm diameter met minstens 1 van de volgende factoren:

pT3pN0

- Graad III
- LVI
- ER negatief

Parasternale sentinel klier tekent op scintigrafie

4.3.4.2 Indicaties voor bestraling van axilla

Axilla level III

- Bij axillaire klieraantasting (pN1 – 3) indien level III niet werd uitgeruimd.

Indien axillaire klieraantasting (pN1 – 3) en okseluitruiming bevat enkel level I dient ook level II en de ruimte van Rotter mee bestraald te worden.

Tributaire klierstreken (level I – II – III en Ruimte van Rotter)

Indien aanwijzing voor potentieel residuele tumorcellen in de axilla, multidisciplinair te bespreken. Vb:

Tumor in axilla achtergebleven

≥ 4 klieren met macroscopische kapseldoorbraak

Na neo-adjuvante chemo en massief positieve axilla pre-chemo onafhankelijk van respons op chemo

Onvoldoende klieren in okselevidement (<6 klieren)

Als alternatief voor okselevidement bij patiënten met cT1-2N0 met positieve sentinel waarbij er een indicatie is voor okselevidement in 2^{e} tijd

Dosis

Electief: hypofractionatieschema 40.05 Gy / 2,67 Gy (15 fr)

Boost op pathologische niet gereseceerde klieren na neoadjuvant therapie

Pathologische complete respons elders: 10, 68 Gy / 2,67 Gy (4 fr)

Pathologische onvolledige respons elders: 13,35 Gy / 2,67 Gy (5 fr)

Adenopathie nog zichtbaar op beeldvorming: 18.69 Gy/2.67 Gy (7 fr)

4.3.5 Partiële borstbestraling na borstsparende heelkunde (GEC – ESTRO)

- Als alternatief voor totale borstbestraling + boost in geselecteerde subgroepen: GEC-ESTRO Recommendations (2010): selectie criteria voor APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation) :
  - Tumor < 3 cm
  - Tumorvrije sectievlakken
  - Geen aangetaste klieren

  Geen extended DCIS

  Geen lymfovasculair invasie (LVI)
  - IDA

  Unifocaal

- Leeftijd > 50 j

- **Dosis: 15 x 2.67 Gy (40.05 Gy)**

4.4 ADJUVANTE ANTIHORMONALE THERAPIE

4.4.1 Postmenopauzaal

-Aromatase inhibitor (AI 2.7% OS winst absoluut tov tamoxifen, 15% relatief in meta-analyse)

-Tamoxifen zo laag risico: T1,N0 geen LVI,G1 of 2 met lage KI67, Pg+

-Switch: vooral zo AI slecht verdragen (dus start AI) of als perimenopausaal (dan start Tam)

-Cave postmenopausaal door chemo: AI met monitoring E2/2-3md en anticonceptie

-Extended: cf belangrijk deel van herval treedt op na 5j

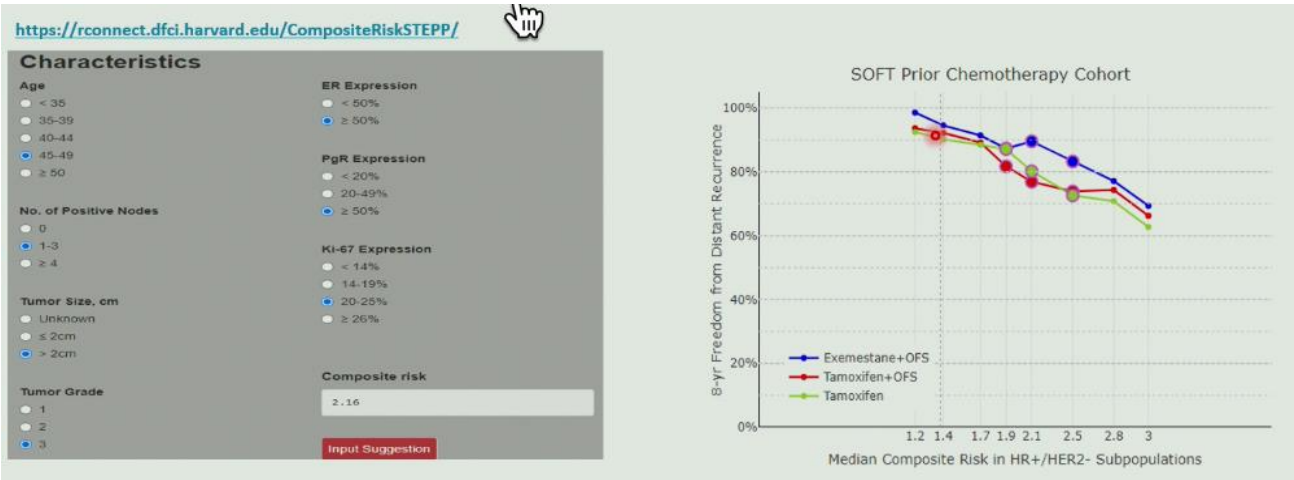
- 10j tamoxifen doch beperkte winst bij laag risico en hoger risico start niet met tamoxifen.
- 5j tam en 3j AI in N+ doch nu meestal start met AI
- Na 5j AI 5j extra AI toont winst van 3-4% in DFS met belangrijk aandeel hierin van minder nieuwe (contralaterale) borstcarcinomen, geen OS winst.
- Geen verschil 2-3j of 5j extra AI

Voorstel: Overweeg een totaal van 7-8j AI ifv neveneffect

4.4.2 Premenopausaal

Risico	Ovariele supressie	Endocriene orale R/	Extended
Laag	Nee	Tam (switch zo menopause)	Ja, tenzij geen risico factoren
Hoog	Ja 5j	AI/Tam	AI ifv neveneffecten en risico, 2-3j

Regan risk score: absolute benefit naargelang risico in distant recurrence free survival
https://rconnect.dfci.harvard.edu/CompositeRiskSTEPP/



Opmerking:

-wanneer starten met OS tov chemo:
cf in TEXT trial concomitant met chemo, in SOFT enkel na chemo zo nog/terug premenopauzaal met tevoren tamoxifen met opvolg estradiol (Chemocohorte TEXT minder recidief dan SOFT ondanks meer N+ maar minder jong,… dus niet conclusief.)
Voorstel: Concomitant zo zwangerschapswens en zo <45j

-Postmenopauzaal na chemo:
Enkel zo >45j: AI en seriële estradiol bepaling gezien te hoog risico op escape <45j.
-Ovariële suppressie en AI is geen garantie op anticonceptie

4.5 CDK 4/6 INHIBITOREN

Adjuvant bij patiënten met **vroegtijdig HR+/HER2-borstkanker en hoog risico op herval**

A. Abemaciclib

Adjuvante behandeling indien

- ≥ 4 positieve axillaire lymfeklieren
- 1-3 positieve axillaire lymfeklieren EN op zijn minst 1 van de volgende criteria:
  - Tumor grootte van ≥ 5 cm
- Histologische graad 3Oraal 150mg 2x/dag; continu; in totaal 2 jaar
- Belangrijkste nevenwerkingen: diarree, hematotoxiciteit, risico VTE
- In combinatie met standaard adjuvante antihormonale therapie

B. Ribociclib

Adjuvante behandeling indien

- Stadium >= IIb N0 en N+
- Stadium IIa zo N+ of pT2N0 graad 3 of pT2N0 graad 2 én Ki67 ≥ 20% of GEP hoog risico
- Bij GEP laag risico weinig bijkomend benefit van adjuvante behandeling met CDK4/6 inhibitor; te bespreken met patiënt

- Oraal 400mg 1x/dag; 3w inname gevolgd door een rustweek; in totaal 3 jaar
- Belangrijkste nevenwerkingen: neutropenie, hepatotoxiciteit
- In combinatie met standaard adjuvante antihormonale therapie

4.6 PARP inhibitor in geval van BRCA kiembaan mutatie

Adjuvante behandeling met olaparib gedurende 1 jaar (OlympiA trial)Na 2j follow-up: ziektevrije overleving 86% in olaparib arm *vs* 77% in placebo arm

Indicaties (cfr inclusiecriteria OlympiA trial):

- Hormoongevoelige, HER2 negatieve borstkanker:
    - Indien neo-adjuvante chemotherapie: geen complete pathologische respons én CPS+EG score van minstens 3
    - Indien adjuvante chemotherapie: minstens 4 positieve lymfeklieren

- Triple negatieve borstkanker:
    - Indien neo-adjuvante chemotherapie: geen complete pathologische respons
    - Indien adjuvante chemotherapie: tumor minstens 2 cm of axillaire klieraantasting

4.7 Chemotherapie

4.7.1 INDICATIES

	Indicatie chemotherapie
Triple negatieve borstkanker	Tumor ≥ 0.5cm en/of N+
HER2+ borstkanker	Chemotherapie + trastuzumab +/- pertuzumab als tumor ≥ 0.5cm en/of N+

Hormoongevoelig, HER2-borstkanker	In functie van gen expressie profiel (GEP)

Gevalideerde calculator om risico op recidief te berekenen: PREDICT (www.predict.nhs.uk). Houdt rekening met oa histologische graad, Ki67, receptorstatus, klieraantasting, leeftijd. Kan gebruikt worden bij twijfelgevallen voor shared decision making met patiënt.

G8 score om de frailty bij geriatrische kankerpatiënten in te schatten/doorverwijzing naar volledig geriatrisch onderzoel:
https://www.mdcalc.com/calc/10426/g8-geriatric-screening-tool

4.7.2 WANNEER NEO-ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE IPV ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

- Triple negatieve borsttumor: zo tumor >1cm en/of N+
  HER2+ borsttumor: zo tumor >2cm en/of N+
- Indien downstaging wenselijk voor (borstsparende) heelkunde

4.7.3 GEBRUIKTE CHEMOTHERAPIESCHEMAS

1) Triple negatieve borstkanker

- pT1aN0: geen chemotherapie
- pT1bN0: ADJUVANT 6x Taxotere-Cyclofosfamide
- pT1cN0:
  - NEO-ADJUVANT 12x carboplatinum-taxol, gevolgd door 4xEC dose dense. Na 12x carboplatinum-taxol herevaluatie met MRI mammografie. Bij complete radiologische respons kan overwogen worden om ECdd weg te laten.
  - ADJUVANT: 6x Taxotere-Carboplatinum of 6x Taxotere-Cyclofosfamide
  - Frail/elderly: voorkeur adjuvant 4x Taxotere-Cyclofosfamide
- Vanaf cT2 of cN+: KEYNOTE-522 protocol = 12x carboplatinum-taxol wekelijks gevolgd door 4x EC dose dense, in combinatie met pembrolizumab
  - Neo-adjuvante chemotherapie bij tumor > 1 cm en/of N+
  - Associatie carboplatinum aan taxol wekelijks
    - Hogere pCR rate met toevoegen van carboplatinum aan neo-adjuvante chemotherapie (+15%)

- Benefit in BRCA wild type populatie groter dan in BRCA+ patiënten (volgens Cohrane meta-analyse 2023 geen verschil)
- Nog onduidelijk of dit zich ook vertaalt in een betere overleving
- Cave significant verhoogde toxiciteit

➔ Te beslissen ifv stadium en frailty

➔ Voorkeur bij fitte patiënten met hoog risico (stadium II/III)

➔ Te overwegen bij fitte patiënten met intermediair risico

➔ Bij fraile patiënten eerder enkel bij stadium III

Bron: meta-analyse Ann Oncol 2018 (Poggio et al)

Pembrolizumab

neo-adjuvant bij **hoog-risico vroegtijdig triple negatief borstcarcinoom**:

Studiepopulatie: cT1cN1-2 of cT2-4N0-2 TNBC

Terugbetaling: lokaal gevorderd of vroegstadium triple-negatief mammacarcinoom met een hoog risico op een recidief

Geen PD-L1 testing nodig

Start gelijklopend met neo-adjuvante chemotherapie, na de heelkunde verder tot een totale behandelingsduur van 1 jaar KEYNOTE-522 trial. NEJM 2020

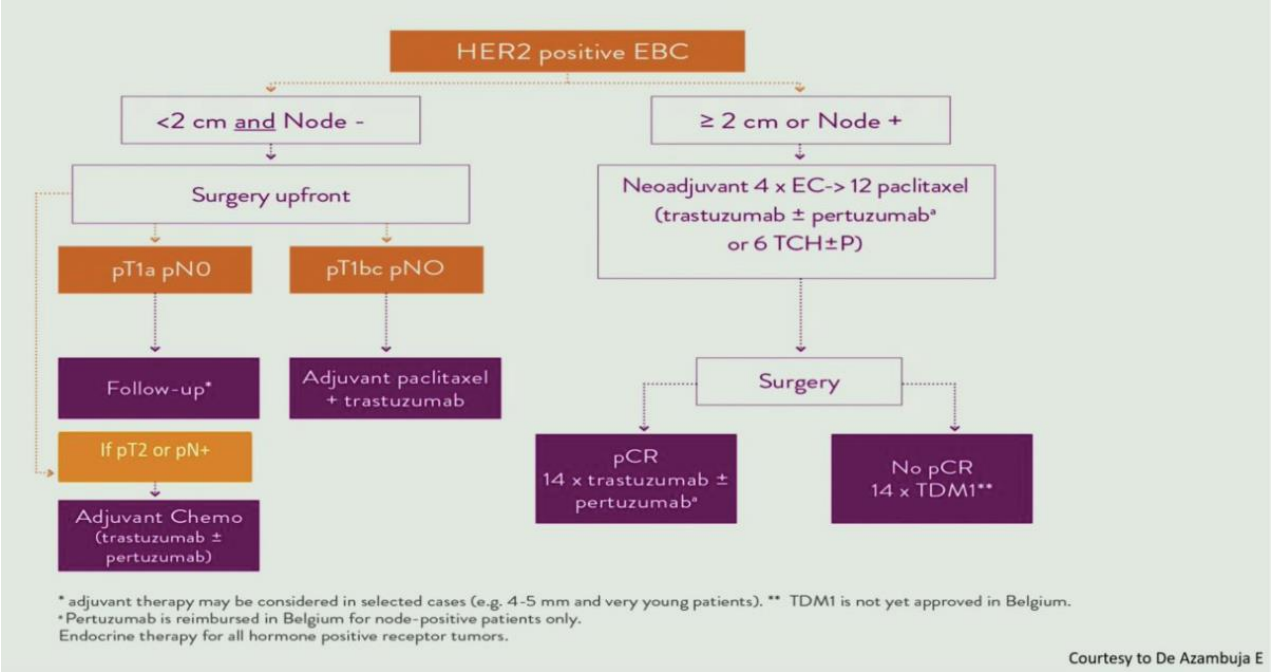
- Indien geen pathologisch complete respons na neo-adjuvante chemotherapie:
- adjuvante behandeling met capecitabine (1000mg/m^2 2x/dag; steeds 2w inname gevolgd door 1 rustweek; in totaal 8 cycli).
    - Steeds voorafgaand aan opstart DPD deficiëntie uitsluiten
    - Op te starten NA de adjuvante radiotherapie
- adjuvante behandeling met olaparib indien germline BRCA mutatie (zie 4.6)

2) Her-2 positieve borstkanker

~~cT1cN0 NEO-ADJUVANT 12x taxol + Herceptine~~
~~cT1-4N1-2 NEO-ADJUVANT 4x AC (met dose dense maar om de 3 weken) gevolgd door 12x taxol-Herceptine (+Perjeta zo N+)~~

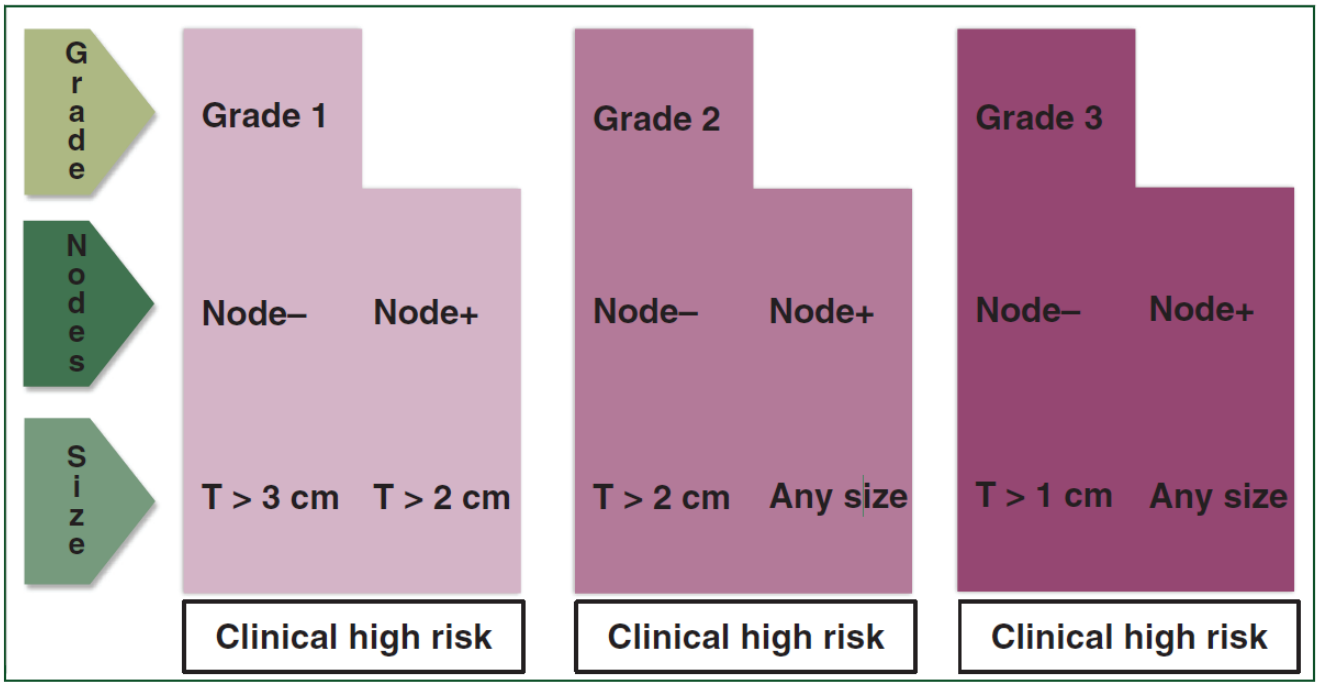
- pT1aN0: geen chemotherapie of trastuzumab

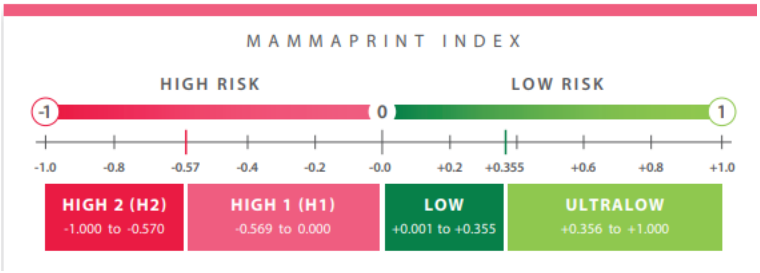
- pT1bN0 of pT1cN0: ADJUVANT 12x paclitaxel + 18x trastuzumab
- Vanaf cT2 of cN+: NEO-ADJUVANT 6x Taxotere-Carboplatinum-Trastuzumab om de 3 weken (+ Pertuzumab indien klieraantasting). Trastuzumab en Pertuzumab worden adjuvant verdergezet tot een totale behandelingsduur van 1 jaar.
- Bij zeer hoog risico (T4 en/of N3): NEO-ADJUVANT 4x EC dose dense, gevolgd door 12x Taxol-Herceptine (+ Perjeta bij klieraantasting)
- Elderly: paclitaxel + trastuzumab ondanks stadium II/III. Associatie Pertuzumab bij klieraantasting.
- Neo-adjuvante chemotherapie bij tumor > 2 cm en/of N+
- Indien geen pathologisch complete respons na neo-adjuvante behandeling: switch trastuzumab +/- pertuzumab naar 14 cycli trastuzumab - emtansine na heelkunde (kan gelijktijdig met radiotherapie)

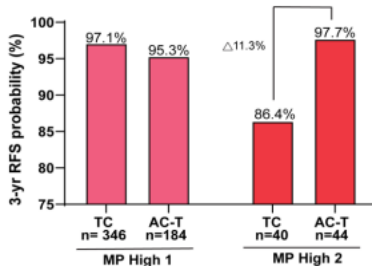


3) Hormoonreceptor positieve, HER2 negatieve borstkanker

- Mammaprint bij clinical high risk volgens MINDACT trial (www.mymammaprint.com)







- 6x Taxotere-Cyclofosfamide bij MammaPrint high risk 1 signatuur
- 4x ECdd + 12x taxol bij MammaPrint High Risk 2 signatuur
- Geen aanvullende chemotherapie bij onvolledige pathologische respons

Nota's:
Indien behandeling met anthracycline, trastuzumab of pertuzumab: steeds baseline echocardiografie voorafgaand aan start

4.8 Adjuvant bisfosfonaten

Gemiddeld zo'n 3 % minder borstkankersterfte gezien na ± 6j opvolging, wanneer preventief een botversterker wordt gegeven na diagnose van borstkanker bij vrouwen in de menopauze.
(bron: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) meta-analysis, Lancet 2015)

-> steeds botdensitometrie bij aanvang bisfosfonaat

-> in adjuvante setting (enkel bij hoog risico ptn): normaal 3j adjuvant (voorkeur zometa, 2*4mg, evt alendronaat po daar geen terugbetalingsattest nodig), steeds met ca + vit D (tenzij hypercalciëmie) Hoog risico is vanaf 1 risicofactor tenzij graad 2 met lage Ki67, ook rekening houden met biologische leeftijd

-> na 3 jaar:

zo T-score bij start ≤ -3,0 of VG wervel- of heupfractuur : zolendronaat 5mg iv 1x/j of alendronaat 70mg 1x/week p.o. verder
zo T-score bij start > -3,0: therapiepauze 2 jaar

-> na 5 jaar: herhalen botdensitometrie

zo T-score ≤ -2.5 of VG wervel- of heupfractuur: alendronaat 70 mg 1x/week p.o. 5j (max 10j in totaal) of zoledronaat 5 mg iv 1x/j 3j (max 6 j in totaal), (of denosumab: verder te zetten ad vitam)

4.9 Gemetastaseerd borstcarcinoom

Hierbij worden de richtlijnen van de ESMO living guidelines gebruikt die continu bijgewerkt worden:
https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline-duplicated

HR+/HER2 neg

- Dosis CDK4/6-inhibitoren

- Palbociclib (Ibrance) 125mg QD 3w/4 (dosisreducties naar 100mg en 75mg)
- Ribociclib (Kisqali) 600mg QD 3w/4 (dosisreducties naar 400mg en 200mg)
- Abemaciclib (Verzenios) 150mg BID zonder rustweek (dosisreducties naar 100mg en 50mg)
- Dosisreducties hebben geen effect op PFS

CDK4/6i nevenwerkingenprofiel

- Palbociclib en Ribociclib
    - Neutropenie, met zo nodig dosisreducties (vanaf graad 3)
    - Febriele neutropenie is zeldzaam (< 2%)

    - Ribociclib
        - QT verlenging
        - Hepatotoxiciteit

    - Abemaciclib
        - Diarree
        - Cave DVT en longembolie

Nota PARP inhibitoren terugbetaling

OLAPARIB

De farmaceutische specialiteit op basis van olaparib komt voor vergoeding in aanmerking indien ze wordt toegediend als monotherapie voor de behandeling van volwassen rechthebbenden met kiembaan BRCA1/2-mutaties, die triple (HER2-,ER-,PR-) negatieve lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker hebben.

De pt moet eerder zijn behandeld met een anthracycline en een taxaan in de neo(adjuvante) of gemetastaseerde setting tenzij niet geschikt voor deze behandelingen.

TALAZOPARIB

Goedgekeurd op MCO 23 juni 2026

De specialiteit op basis van talazoparib komt in aanmerking voor vergoeding indien ze wordt toegediend als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met BRCA1/2 kiembaanmutaties die:
- Triple negatieve lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde borstkanker hebben
- Of HR+/HER2- lokaal gevorderde niet-reseceerbare of gemetastaseerde borstkanker hebben

Talazoparib kan vanaf 1ste lijn gevorderde borstkanker, maar pt moet eerder behandeld zijn met een anthracycline en/of een taxaan in de (neo)adjuvante, lokaal gevorderde of gemetastaseerde setting (tenzij de patiënt niet geschikt werd bevonden voor deze behandelingen) en de patiënt met hormoonreceptor (HR)-positieve borstkanker moet eerder behandeld zijn met een hormoontherapie of is ongeschikt bevonden voor hormoontherapie.

4.10 RADIOTHERAPIE: PALLIATIEVE INDICATIES

- HYGIËNISCHE BORSTBESTRALING

Bestralingsschema's
8 x 4 Gy
10 x 4,4 Gy (4 x per week) indien goede algemene toestand.

- BOTMETASTASEN

Antalgisch
Bestralingsschema's:
1x 8 Gy , 5 x 4 Gy, 11x 3 Gy
· Schema afhankelijk van verschillende factoren: vb Al dan niet aanwezigheid van:
o pathologische of dreigende fractuur
o myelumcompressie
o neuralgische pijncomponent
o belangrijke weken delen component
o algemene toestand van de patiënt
· Hogere tumoriciede dosis (bv. 8 x 4 Gy of 13 x 3 Gy) bij unieke (of beperkte) botmeta's bij patiënt met:
o afwezige of beperkte extra-osseuze tumoractiviteit

o geschatte levensverwachting > 6 m
o nog mogelijkheid tot systemische therapie

- SBRT OLIGOMETASTASEN

Door driedimensionale hoge-precisie techniek een zeer hoge dosis op één of enkele zeer kleine volumes gegeven, in 1 of enkele bestralingsfracties
Behandelingsschema: 5 x 7 Gy, 3 x 10 Gy
§ Frequentie: 3x/week met 1 dag interval (min 36u tussen 2 fracties tenzij na overleg arts)
§ Volgens protocol SBRT

- HERSENMETASTASEN

· Pancraniele Radiotherapie (14 x 2,5 Gy, 5 x 4 Gy, 2 x 6 Gy)
· Stereotaxie bij beperkt aantal hersenmeta's

- ANDERE TUMORLOKALISATIES

Bij andere tumorlokalisaties is soms radiotherapie de beste behandeling wanneer locale tumorregressie belangrijke symptoomvermindering kan tot gevolg hebben. De dosis hangt af van de lokalisatie en het volume, maar er wordt steeds gestreefd naar korte reeksen en hoge dosissen per fractie.

- OLIGOMETASTATISCH BORSTCARCINOOM

Casuïstisch en i.f.v. fenotype

4.11 Specifieke groepen van patiënten

4.9.1 Zwangeren

Zwangerschapsafbreking verbetert de prognose niet, doch kan overwogen worden in vroege 1e trimester zo chemotherapie nodig is of na discussie met patiënte.
Prognose is gelijkaardig aan niet-zwangere zo gecorrigeerd per stadium, doch de tumor wordt meestal laat ontdekt.

Diagnostiek:

Basis is echo-mammografie(shielding) en core biopt

MRI borsten is mogelijk doch gadolinium kan transplacentair gaan met mogelijk toxische effecten. Alternatieve contraststoffen kunnen gebruikt worden.

Bij staging: (rekening houdend met kans op metastasen) labo-Rx thorax en echo lever kunnen. MRI wervelzuil zonder contrast is mogelijk. Botscan zo MRI niet mogelijk mits blaassonde en goede hydratatie.

Behandeling:

Sentinel procedure kan veilig uitgevoerd worden(bij voorkeur 1dags protocol), patent blauw vermijden gezien mogelijke anafylaxie.

Ook brede excisie is mogelijk als de bestraling door de voorgaande chemotherapie kan uitgesteld worden totna de bevalling kan

Bestraling is mogelijk behalve in 3^{e} trimester maar kan dikwijls uitgesteld worden tot na de bevalling gezien vaak voorafgaand chemotherapie.

Chemotherapie kan vanaf 14 weken zonder foetale weerslag op korte termijn, Lange termijn gegevens zijn nog beperkt. Kan ook neo-adjuvant. De morbiditeit van prematuriteit is groter dan neveneffecten door chemo en dient dus vermeden te worden.

Gezien chemotherapie ook beenmergsuppressie veroorzaakt bij de foetus dient chemotherapie te stoppen op 35wk. Zo de eerste chemo op35w zou moeten gegeven worden, kan partus op 35wk overwogen worden met alle chemo dan postpartaal

Her2 gerichte therapie, bisfosfonaten en a-hormonale therapie zijn niet aangewezen.

Placenta voor morfologisch onderzoek versturen.

4.11.1 Zwangerschapswens: behoud fertiliteit

Bij elke patiënte waarbij fertiliteit verminderende therapie gepland wordt en er kinderwens aanwezig is, dient zo snel mogelijk advies van de fertiliteit kliniek gevraagd.

Het al dan niet gebruik van de mogelijke technieken hangt af van o.a. de leeftijd en type chemotherapie (waarmee het risico op infertiliteit sterk gerelateerd is).

Bij de huidige chemotherapeutica die gebruikt worden, wordt een herstel van de cyclus verwacht bij 80% van de patiënten onder de 35j. Hierbij lijkt het gebruik van extra fertiliteit behoudende technieken dan ook enkel nodig zo patiënte dit percentage onvoldoende vindt. Het betreft hier wel de kans op herstel van de cyclus, niet op fertiliteit die veel minder onderzocht is.

Gebruikte methodes:

a. Cryopreservatie eicel/embryo:

Hierbij wordt een IVF/ICSI cyclus uitgevoerd, waarbij random in de cyclus gestart kan worden om geen tijd te verliezen. Bij hormoon positieve borstcarcinomen kan kort letrozole in het schema gebruikt worden om de oestrogeen concentratie te beperken. Er zijn geen indicaties dat door de stimulatie de prognose van het borstcarcinoma negatief zou beïnvloed worden doch gezien de beperkte data blijft dit een onzekerheid. Deze tecniek is terugbetaald volgens de algemene IVF/ICSI voorwaarden doch slechts tem de leeftijd van 37j.

b. Cryopreservatie ovarieel weefsel

Hierbij wordt een deel van of het hele ovarium gepreleveerd voor invriezen. Dit weefsel kan dan ortotoop of heterotoop teruggeplaatst worden (na histologische controle) waarbij spontane of geassisteerde bevruchting mogelijk is. Deze techniek wordt door de NCCN nog als experimenteel beschouwd doch er is snel toenemende ervaring met deze techniek. Een voordeel is dat men niet hoeft te stimuleren. Een theoretisch nadeel is dat men bij het inplanten opnieuw maligne cellen zou binnenbrengen indien er ovariële metastasen waren. Er gebeurd dan ook een histologisch nazicht van dit weefsel.

Deze techniek is enkel terugbetaald zo geen ovariele stimulatie mogelijk is.

GnRH analogen tijdens de chemotherapie

Het is aangetoond dat het gebruik van deze produkten een hoger percentage en snellere terugkeer naar spontane cycli bereikt doch er is maar heel beperkte informatie met zwangerschap als primaire outcome. De ASCO richtlijnen beschouwen deze techniek van preventie van ovariele uitputting niet voldoende als vervanging voor de bovengenoemde technieken.

Niet terugbetaald. (wel voor lokaal geavanceerde tumoren)

4.11.2 Mammacarcinoma bij de man.

- Diagnostiek idem
- Tumoren zijn nog vaker dan bij vrouw hormoonreceptor positief
- Behandeling meestal mastectomie met sentinel, brede excisie kan
- Radiotherapie van de thoraxwand zoals bij vrouw
- Adjuvante systemische therapie in principe gelijklopend als bij de postmenopauzale vrouw:
    - chemotherapie bij high risk
    - Tamoxifen 5-10 jaar bij hormoon receptor positiviteit. Rol van castratieniet gekend. Aromatase inhibitoren?

      In adjuvante setting gegevens dat minder werkzaam (minder hormoon suppressie dan bij de vrouw). Wel te overwegen met GnRH analogen.

      In metastatische setting zijn tamoxifen, fulvestrant en aromatase inhibitoren beschikbaar,deze laatsten best in combinatie met GnRH analogen.

      CDK4/6 inhibitoren adjuvant: idem indicatie als bij vrouwen

4.11.3 Elderly – low performance status.

- Geriatric assessment wordt aangeraden.
- Meestal wordt heelkunde voorgesteld zo patiënte operabel is en er geen contra-indicaties voor anesthesie zijn.
- Alleen brede excisie van de tumor onder locale anesthesie zo een algemene narcose uitgesloten is wegens te groot operatief risico.
- Indien de tumor receptor positief is: adjuvant hormoontherapie.
- Adjuvante chemotherapie: zie chemotherapie.

5 Follow-up

Neveneffecten, psychische en sociale weerslag beoordelen, gevolgen op sexueel gebied.

Frequentie: 3-4 maandelijks gedurende de 1e 2jaar, daarna 6maandelijks gedurende 3jaar en na 5jaar, jaarlijks.

Mammo-echo en/of MRI zo geïndiceerd jaarlijks

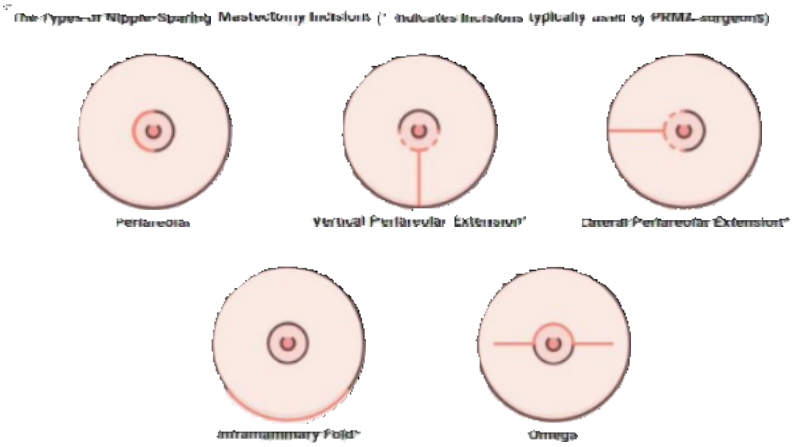
Bijkomende onderzoekennaar herval op afstand hebben geen bewezen nut (wel oude studies)

6 Protocol Plastische Heelkunde

6.1 Indicatie tepelsparende mastectomie

Bij het uitvoeren van een huidsparende mastectomie kan het tepel-areolacomplex (NAC) worden gespaard. Gezien dit louter om esthetische overwegingen gebeurt, dient er voorzichtigheid te worden geboden in de indicatiestelling.

*Incisiepatronen voor mastectomie



*Exclusiecriteria:

Ptosis mammae > graad I

- Oncologische voorgeschiedenis in een van beide borsten

Voorgaande ingreep met verplaatsen NAC (BRD, oncoplastische reconstructie)

*Indicaties:

Preventieve mastectomie bij genetische predisopsitie

Mastectomie owv benigne patholgie (FA, polycystosis, mastitis,…)

6.2 Timing reconstructie tov PMRT

Een onmiddellijke reconstructie wordt geïndiceerd bij uitvoeren van een (al dan niet) huidsparende mastectomie waarbij vermoedelijk geen post-mastectomie radiotherapie op de borst dient te gebeuren.

* Effect van PMRT op de reconstructie:

(cfr. Breast Reconstruction and Radiation therapy, Cancer Control, 2018(25); 1-7)

Significante toename van complicatieratio (wondproblematiek, huidnecrose, infectie) en toename van complexiteit bijkomende correcties (meer ingrepen, minder favorabel resultaat)

- Bestraling op een implantaatreconstructie (expander - implant) geeft dezelfde symptomen, maar daarbij een vaak meer uitgesproken en potentieel pijnlijke kapselcontractuur, waarbij het littekenkapsel rond het implantaat dikker en harder wordt en door het ontstaan van myofibroblasten zal contraheren. Dit proces geeft een veralgemeende vormverandering in de borst, harde borst, pijn en vaak explantatienood. Er is een verhoogde kans op huidnecrose, infectie van het implant/expander, implant exposure en uiteindelijk verlies van het implant.

Er is geen Level I evidence hoe om te gaan met ME en PMRT.

Onze visie

Onmiddellijke reconstructie steeds mogelijk bij preoperatief evidence dat PMRT niet nodig is. (Geen klieren, kleine tumor <5 cm,…)

Bij twijfel preop: enkel plaatsen expander

Indien zekerheid dat PMRT noodzakelijk is: Tissue expander mogelijk met snelle inflatie (vanaf 2w postop) tot aan start RT. Herstart inflatie vanaf 1 maand post RT. Implant reconstructie enkel met PU coated prothesen

Complicatieratio bij reconstructie is lager indien deze >12 maanden post PMRT wordt uitgevoerd: is dan ook onze voorkeur.

Enkel prothesereconstructie post PMRT bij beperkte huidschade,

voldoende huidenvelope, kleine borst, goed geïnformeerde patiënt. Gebruikt implant enkel PU coated implant.

*Expanderreconstructie
Indien een tissue expander is geplaatst bij de mastectomie en er wordt toch PMRT voorgeschreven:
expander bij voorkeur zoveel mogelijk te vullen als mogelijk voor de start van de PMRT, zonder de huid nodeloos te belasten. In geval van littekenprobleem of (progressieve) huidschade: expander asap leeg maken
na de RT 1 maand wachten alvorens de expander verder te vullen, minimum 6 maanden wachten voor prothesewissel.(PU coated prothesen
eventueel in tussentijd PRP-behandeling of lipofilling van het kapsel om contractuur te vermijden.

6.3 Borstimplantaten en mammacarcinoom

Er is een aantal overwegingen te nemen op het ogenblik van vaststellen van een mammacarcinoom in aanwezigheid van een borstimplantaat.
Beleid hangt af van te volgen strategie:

A. Mastectomie zonder PMRT

Onmiddellijke reconstructie te overwegen met plaatsen nieuw (groter) implant, expander of onmiddellijke autologe reconstructie met verwijderen van het implant.

Indien geen onmiddellijke reconstructie: verwijderen implant met/zonder capsulectomie.

-

B. Mastectomie met PMRT

- Verwijderen implant. Expander kan direct worden geplaatst voor toekomstige reconstructie

C. Borstsparende reconstructie met PMRT

Zeer casus dependent.
Variabelen voor beslissingname:

tumor in nabijheid van kapsel
oud implant met/zonder intracapsulaire ruptuur
oncoplastic therapy met volume replacement al dan niet
In de regel verkiezen we een intact implant in situ te laten en te wachten tot 6-12mnd post RT. Indien het implant dient te worden verwijderd, kan het worden vervangen door een expander.

6.4 Rol van ICG na mastectomie

Indocyaangroen (ICG) kan op een non-intra- of subdermaal worden geïnjecteerd om de vascularisatie van de mastectomiehuid te evalueren en de mogelijkheid op huidnecrose te voorspellen.
Een gunstige ICG test laat ons toe om:

- Prepectorale plaatsing expander/ prothesen (onmiddellijk definitieve prothesen zo geen PMRT)
- Sneller herstel
- Minder pijn
- Kortere OK-tijden

In sommige gevallen ADM materiaal nodig (“ravioli" techniek)

5.5 Rol van ADM na mastectomie

Acellulaire Dermale Matrices (ADM) (Alloderm, Integra,…) worden gebruikt om een betere bedekking en ingroei van een implant te bekomen, een stabielere protheseholte en zodanig het verminderen van de postoperatieve complicaties.
Het laat een onmiddellijke implantreconstructie toe doordat een expander minder vaak noodzakelijk wordt. Hierdoor minder operatiesessies en sneller herstel.

ADM worden in de USA (off-label) en enkele Europese landen frequent gebruikt, gezien de duidelijke benefits . In ons land is geen vergoeding van de mutualiteit voorzien. Door de hoge kostprijs en het frequenter toepassen van autologe reconstructies wordt dit bij ons slechts zelden toegepast, maar heeft zeker goede indicaties. De kostprijs is ten laste van de patiënt.

7 Psychologische begeleiding

1. Wie?

a. Patiënten waarbij de diagnose borstcarcinoom werd gesteld in heden of verleden

b. Directe omgeving van de patiënt met vastgesteld borstcarcinoom

2. Hoe?

Patiënt kan zichzelf rechtstreeks aanmelden en wordt op de hoogte gebracht door brochures, website, patiëntenverenigingen,…

a. Inschatting en verwijzing door arts of paramedicus

Tijdens een eerste gesprek wordt de hulpvraag geëxploreerd. Indien de hulpvraag gekaderd is binnen het verwerkingsproces van de oncologische problematiek, wordt verdere begeleiding aangeboden. Indien niet, dan zal een doorverwijzing naar een externe dienst plaatsvinden

3. Wanneer?

a. Indien patiënt of omgeving er behoefte aan heeft

b. Bij verwerkingsmoeilijkheden, verhoogde emotionaliteit, piekeren

c. Bij stemmingsklachten of angstklachten

d. Slaapproblemen

e. Fysieke klachten ten gevolge van psychisch lijden

4. Aanbod

a. Individuele consulten en/of partner- en familiegesprekken

i. Begeleiding bij het verwerken van de oncologische problematiek

ii. Therapeutische opvang bij psychische klachten (gekaderd binnen oncologische problematiek) tijdens en na het behandeltraject vanuit een gedragstherapeutisch kader

b. Oncologisch revalidatieprogramma

i. Nadat behandeltraject is afgerond en op doorverwijzing van behandelende arts

ii. Fysiek en psychosociaal luik

Fysieke luik: twee maal per week onder begeleiding van kinesist

Psychosociaal luik: zeven groepssessies van 90 minuten, gegeven door psycholoog in samenwerking met de borstverpleegkundige, patiëntenbegeleiding, diëtist en seksuoloog.

8 Oncorevalidatie

Mensen met borstkanker hebben frequent te kampen met gevolgen van kanker en/of de behandeling ervan, zoals langdurige (vaak ernstige) vermoeidheid, depressie, angst, een slechtere lichamelijke gezondheid, een verminderd fysiek functioneren en verlies van conditie. Medisch specialistische revalidatie bij oncologie kan helpen deze gevolgen te verminderen

De doelgroep betreft patiënten met meervoudige problematiek, dat wil zeggen zowel problemen en/of hulpvragen op het lichamelijk, cognitief, emotioneel of sociaal vlak en/of rol functioneren en/of zingeving waarbij sprake is van complexe en onderling samenhangende problemen

<u>In- en uitsluitcriteria</u>

De volgende in- en uitsluitcriteria gelden voor patiënten die in aanmerking willen komen voor een vorm van medisch specialistische revalidatie bij oncologie.

Algemeen inclusie criteria

- Patiënt is ouder dan 18 jaar
- Patiënt heeft een oncologische aandoening , na afloop van zijn behandeling.
- Patiënt heeft meervoudige problematiek, er zijn problemen op meerdere domeinen; fysiek, psychisch, sociaal.
- Een gecoördineerd interdisciplinair behandelplan wordt noodzakelijk geacht om de behandeldoelen te behalen.

Beperkende contra-indicaties

ernstige psychiatrische problematiek, zoals schizofrenie, psychose, verslaving
Patiënt heeft ernstige co-morbiditeit zoals COPD, pre-existent hartfalen welke op dat moment een belemmerende factor voor trainingsinterventies, cardiotoxiciteit bij chemotherapie, botmetastasen, infectie risico, instabiel bloedbeeld, koorts, extreme vermoeidheid, anemie of ataxie

- Het ontbreken van intrinsieke motivatie bij de patiënt om aan een revalidatieprogramma deel te nemen
- Belemmerende cognitieve beperkingen/ taalbarrière gezien groepsbehandeling

Primair medische behandelbare oorzaken ikv klachten eerst uit te sluiten

Zorgvisie

De hulpvraag van de patiënt staat hierbij centraal en het 'Zorg op Maat'-principe is leidend voor de revalidatiebehandeling. De patiënt wordt behandeld door een multidisciplinair behandelteam vanwege zijn/haar hulpvraag en revalidatie-indicatie (een discrepantie tussen het huidige en het gewenste niveau van functioneren).

Gewenste uitkomsten

Door het tijdig en op maat inzetten van medisch specialistische revalidatie bij oncologie wordt beoogd de volgende uitkomsten te behalen: een optimale kwaliteit van leven, klachtenvrij zijn of minder (rest)klachten ervaren, en optimale arbeids- en maatschappelijke participatie.

Doelen: SMART volgens ICF principe
Stabiliseren/verbeteren fysieke conditie en activiteitenniveau
Preventie of verminderen vermoeidheidsklachten
Optimaliseren/handhaven gewenste voedingstoestand
Nieuw emotioneel evenwicht bereiken
Functioneel omgaan met de ziekte en beperkingen (optimaliseren van coping)
Zo optimaal mogelijk functioneren in werk/huishoudelijke taken
Zo optimaal mogelijk vervullen, hervatten van rol in gezin/sociale relaties
Zo optimaal mogelijke invulling, hervatten van vrije tijdbesteding
Leren omgaan met nieuw perspectief (existentiële coping)
Leren omgaan met fysieke beperkingen, functioneel omgaan met beschikbare energie.
Stimuleren tot (volhouden) actieve leefstijl
Inzicht krijgen in en grip krijgen op de factoren die de klachten, zoals bijvoorbeeld vermoeidheid, in stand houden, verergeren

1 Signalering van klachten en verwijzing (aanmeldingsfase):

De behandelende arts kan een verwijzing voor het oncologische programma uitzetten. Via de interdisciplinaire samenwerking tussen de verschillende actoren kunnen patiënten in beeld gebracht worden en voorgesteld worden aan de behandelende arts.

2 Intake (onderzoeksfase) :

intake psychosociale en fysieke stoornissen en het functioneren van de patiënt in kaart te brengen.

inventariseren van hulpvraag – beperkingen door ziekte of behandeling ,

identificeren onderliggende en in standhoudende factoren/functiestoornissen

opstellen doelen

resultaten van de fysieke testen/vragenlijsten

3 Interventies (behandelfase)

. Fysiek training (groepsbehandeling de voorkeur vanwege de positieve effecten van lotgenotencontact (effect van subjectieve norm, her- en erkenning, versterking van zelfeffectiviteit en groepsdynamica) versus individueel) plus informatiemodule (informatie uitwisseling – interactief – meeloopmoment omgeving- groepsverband)

Praktisch lijkt een trainingsfrequentie van 2x 1 uur (krachttraining en duurtraining in 1 sessie) onder supervisie het meest haalbaar en dit kan aangevuld worden met trainingsactiviteiten thuis (al dan niet met coaching op afstand via mail, telefoon, iPad etc).

Fysieke training bestaande uit:

a. aerobe training, in combinatie met

b. krachttraining

c. functionele training: Sport en spel activiteiten

De fysieke trainingingterventies worden gekoppeld aan de SMART- doelen.

In alle trainingsvormen is aandacht voor patiënt empowerment. Hierbij is de patiënt als coach verantwoordelijk voor zijn eigen training. De therapeut begeleidt de patiënt bij het stellen van doelen en informeert hem over zaken gerelateerd aan fysieke training en fysieke activiteitenniveau en tracht daarbij een positieve attitude ten aanzien van bewegen te creëren.

Patiënt empowerment wordt verder bewerkstelligd door het versterken van eigen effectiviteit, bijvoorbeeld door het laten opdoen van succeservaringen, door

bijvoorbeeld te beginnen met een lage inspanning of een makkelijk uit te voeren activiteit en/of door het met succes afronden van trainingssessie of module.
Ook verbale bekrachtiging van de patiënt door de therapeut en door de patiënt samen met anderen patiënten te laten trainen kan de eigen effectiviteit van patiënten versterken en daarmee de empowerment vergroten

• Psychosociale begeleiding (groepsverband, individueel) :
Cognitieve (gedrags)therapie gericht op verhoging van de weerbaarheid en vermindering van angst en depressie/ Mindfulness Based Cognitieve Therapie (MBCT)
In het algemeen geldt voor de cognitieve gedragstherapie de volgende opbouw:
• normalisering (erkenning, sociale steun)
• op indicatie themagerichte educatie (zie ook module psycho-educatie)
• zelfmanagement (hulpbronnen bijvoorbeeld)
• cognitieve gedragstherapie middels de technieken van deze therapievorm (bijv. exposure en beïnvloeding van belemmerende cognities, act)

• Voeding en dieet (groepsverband, individueel):
Handhaven, zo mogelijk optimaliseren gewenste voedingstoestand en lichaamssamenstelling door:
– behoud, zo mogelijk verbeteren, van vetvrije massa
– preventie en behandeling van ondervoeding en overgewicht/onbedoelde gewichtstoename.
-Verminderen of hanteerbaar maken van aan behandeling- of ziekte gerelateerde klachten, die de voedselinname ongunstig beïnvloeden.
-Bevorderen gezond gewicht en gezonde lichaamssamenstelling.

• Coaching en energieverdeling (groepsverband, individueel) :
Voor patiënt die de primaire kankerbehandeling heeft afgerond en zicht heeft op genezing en/of
• die moeite heeft met het plannen en organiseren van de dag, rekening houdend met een verminderde mentale (aandacht, geheugen, concentratie, prikkelbaarheid en verminderde informatieverwerking) en fysieke belastbaarheid (verminderde mobiliteit, bewegingsbeperkingen, uitval)

• met aanwezigheid van beïnvloedbare factoren die de energieverdeling over de dag/week kunnen
• belemmeren; denk hierbij aan: vermoeidheid, pijn en fysieke/mentale problemen
• met beperkte energie en belastbaarheid bij het uitvoeren van dagelijkse handelingen
• die moeite heeft met het voelen en/of accepteren van grenzen van belasting, zowel fysiek als mentaal
• bij wie discrepanties aanwezig zijn in het (mentaal) “willen” en het (fysiek) “kunnen”.

• Psycho-educatie (groepsverband, individueel) : Gestructureerd educatief programma met als mogelijke onderwerpen (bepaalde onderwerpen kunnen ook facultatief aangeboden worden):
– Kennismaking en wat is er uit balans?
– Angst, stress(management) & ontspanning (als stresspreventie).
– Verwerking, omgaan met emoties en acceptatie.
– (kanker gerelateerde)Vermoeidheid.
– Communicatie.
– Sociale steun/relaties (het geeft meerwaarde om een voor de revalidant belangrijke persoon uit te – nodigen om een dag mee te lopen).
– (keuze) Thema Veranderd lichaamsbeeld/intimiteit/seksualiteit (ook ten gevolge van behandelingen): dit thema kan het best aan het eind van de voorgaande bijeenkomst benoemd en ingeleid worden.
– Hoe nu verder?
– Zingeving.
Middelen, technieken en processen voor het educatieve programma: voorlichting, normaliseren, empowerment, cognitieve adaptatie, coping strategieën, groepsgesprekken, groepsdynamica

• Arbeidsre-integratie (individueel): behouden of normaliseren van dagbesteding en bevorderen van zelfstandigheid.
Subdoelen • Kennis hebben van wet en regelgeving (rechten en plichten werknemer en werkgever).

• Handvatten voor werken tijdens de behandeling.
• Inzicht in factoren die terugkeer naar werk bevorderen/belemmeren (inclusief werkgerelateerde oorzaken).

4 Evaluatie (evaluatiefase)
De items en vragen voor de evaluatie van de individuele behandeling zijn:
• In hoeverre de gestelde revalidatiedoelen zijn behaald (doeltreffendheid)
• In hoeverre de revalidant tevreden is over de behandeling (tevredenheid over het effect van de behandeling; de betrokkenheid bij het revalidatieproces; informatievoorziening)
• In hoeverre de behandeling aansloot bij de wensen en behoeften van de revalidant (klantgerichtheid)
• In hoeverre de behandeling deskundig is uitgevoerd
• In hoeverre de behandeling doelmatig (efficiënt was)