

# Richtlijn

## BEHANDELING VAN HET MAMMACARCINOOM

Organisatie:

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

In samenwerking met:

BorstkankerVereniging Nederland

Institute for Medical Technology Assessment – Erasmus Universiteit

Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie

Nationaal Borstkanker Overleg Nederland

Nederlands Huisartsen Genootschap

Nederlandse Vereniging voor Chirurgische Oncologie – Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie – Nederlandsche Internisten Vereeniging

Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Pathologie

Nederlandse Vereniging voor Plastische en Reconstructieve Chirurgie

Nederlandse Vereniging voor Psychosociale Oncologie

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie

Vereniging Klinische Genetica Nederland

Vereniging van Integrale Kankercentra

Vereniging van Oncologie Verpleegkundigen

Vereniging voor Epidemiologie

CIP-GEGEVENS KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Richtlijn 'Behandeling van het Mammacarcinoom'– Utrecht – Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

Richtlijnbijeenkomst, donderdag 22 november 2001, Jaarbeurscongrescentrum, Utrecht.

Organisatie: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.

ISBN:

Trefw: mammacarcinoom, borstkanker, behandeling

© Copyright 2004

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Postbus 20064

3502 LB Utrecht

Telefoon: 030-2843922

Telefax: 030-2943644

E-mail: [mwr@cbo.nl](mailto:mwr@cbo.nl)

Internet: <http://www.cbo.nl>

*Alles uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enig andere manier, na voorafgaande toestemming van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.*

# Inhoudsopgave

<u>SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP</u> .....	<u>1</u>
<u>WIJZIGINGEN WERKGROEP 2004</u> .....	<u>2</u>
<u>INLEIDING</u> .....	<u>4</u>
Aanleiding .....	4
Doelstelling .....	4
Gebruikers richtlijn .....	4
Probleemomschrijving.....	4
Samenstelling werkgroep.....	5
Werkwijze werkgroep.....	5
Wetenschappelijke bewijsvoering .....	7
Implementatie .....	8
Juridische betekenis van richtlijnen.....	8
Belangenverstrengeling .....	8
Actualisering .....	8
<u>HOOFDSTUK 1. PRIMAIRE LOKALE BEHANDELING VAN HET DCIS EN HET OPERABEL INFILTREREND MAMMACARCINOOM</u> .....	<u>9</u>
1.1. Diagnostiek en behandeling van het Ductaal Carcinoma In Situ (DCIS) en het Lobulair Carcinoma In Situ (LCIS) .....	9
1.2. Diagnostiek en behandeling van het operabel infiltrerend mammacarcinoom.....	13
1.3. Diagnostiek en behandeling van de regionale klierstations .....	24
1.4. Fysiotherapie .....	29
1.5. Mammacarcinoom bij de man .....	31
1.6. Bestraling tijdens zwangerschap.....	31
<u>HOOFDSTUK 2. ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE VOOR HET OPERABEL MAMMACARCINOOM</u> .....	<u>46</u>
2.1. Resultaten van adjuvante therapie bij een lymfklier-positief (N+) mammacarcinoom .....	46
2.2. Resultaten van adjuvante therapie bij een lymfklier-negatief (N0) mammacarcinoom.....	48
2.3. Behandelingsindicaties .....	49
2.4. Adjuvante systemische therapie .....	52
Geen .....	58
2.5. Volgorde chemotherapie en radiotherapie .....	58
2.6. Voorlichting en communicatie .....	59
2.7. Osteoporose preventie.....	60
2.8. Adjuvante systemische therapie tijdens zwangerschap.....	61
2.9. Infrastructuur .....	61
<u>HOOFDSTUK 3. LOKAAL UITGEBREID MAMMACARCINOOM</u> .....	<u>68</u>
3.1. Diagnostiek .....	69
3.2. Behandeling .....	69
3.3. Systemische behandeling .....	70
3.4. Locoregionale behandeling.....	72
<u>HOOFDSTUK 4. FOLLOW-UP</u> .....	<u>81</u>

4.1. Locoregionaal recidief .....	81
4.2. Metastasen op afstand .....	82
4.3. Nieuwe primaire tumor in de contralaterale mamma .....	83
4.4. Anticonceptie en zwangerschap na behandeling .....	86
4.5. Hormonale suppletie therapie .....	87
<b><u>HOOFDSTUK 5. LOCOREGIONAAL RECIDIEF MAMMACARCINOOM</u></b> .....	<b>94</b>
5.1. Diagnostiek .....	94
5.2. Behandeling .....	95
<b><u>HOOFDSTUK 6. DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HET GEMETASTASEERDE MAMMACARCINOOM</u></b> .....	<b>104</b>
6.1. Diagnostiek .....	104
6.2. Behandeling .....	106
Gemetastaseerd mammacarcinoom bij de man .....	113
<b><u>HOOFDSTUK 7. PSYCHOSOCIALE ASPECTEN</u></b> .....	<b>118</b>
7.1. Communicatie .....	118
7.2. Psychologische begeleiding .....	122
7.3. Fysiotherapeutische behandeling bij conditioneel verlies .....	123
<b><u>HOOFDSTUK 8. ORGANISATIE VAN BEHANDELING, BEGELEIDING, FOLLOW-UP EN REGISTRATIE</u></b> .....	<b>127</b>
8.1. Organisatie van behandeling, begeleiding, follow-up .....	127
8.2. Registratie .....	128
<b><u>BIJLAGE 1. TNM CLASSIFICATIE VAN MAMMATUMOREN (UICC 2002)</u></b> .....	<b>131</b>
<b><u>BIJLAGE 2. ADDENDUM PATHOLOGIE</u></b> .....	<b>135</b>
Preoperatieve diagnostiek; zekerstelling van de diagnose carcinoom .....	135
Radicaliteitsbeoordeling bij borstsparende therapie voor invasief carcinoom: indicaties voor aanvullende chirurgie .....	136
Stadiëring door middel van schildwachtlierprocedure en/of okselklierdissectie .....	138
Minimale criteria voor de diagnose DCIS; dd DCIS - invasief carcinoom .....	139
Bepalen van de pT en de tumorgraad .....	140
Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2/Neu .....	141
Richtlijnen voor oestrogeen- en progesteron (ER en PR) receptorbepaling: .....	142
HER2-testen .....	142
Minimale pathologie dataset voor therapie, follow-up, en kwaliteitsbeoordeling .....	144
Minimale dataset PA-onderzoek mammacarcinomen .....	146
<b><u>BIJLAGE 3. LANDELIJKE REGISTRATIEFORMULIEREN</u></b> .....	<b>148</b>
<b><u>BIJLAGE 4. ADRESSEN</u></b> .....	<b>158</b>

## SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De werkgroep 'Behandeling van het Mammacarcinoom' 2002 bestond uit de volgende leden:

- Prof. Dr. J.W.R. Nortier, internist, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, voorzitter
- Dr. E.J.Th. Rutgers, chirurg, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam, voorzitter
- Mw. M.S.C. van Heerden-van Putten, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, secretaris
- Mw. M.K. Tuut, epidemioloog, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht, adviseur
- Mw. G.E. Balm-Boeijinga, fysiotherapeut, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. L.V.A.M. Beex, medisch oncoloog, NABON, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Mw. J. Benraadt, medisch coördinator, Vereniging van Integrale Kankercentra, Amsterdam
- Mw. dr. G.H. de Bock, epidemioloog NHG, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. M.D. den Boer, mammacare verpleegkundige, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Daniël den Hoed Kliniek, Rotterdam
- Mw. dr. M. Bontenbal, internist-oncoloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Daniël den Hoed Kliniek, Rotterdam
- Dr. J.W.W. Coebergh, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven
- Mw. J.A.A.M. van Dijck, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen
- Dr. A. Garssen, psycholoog, Helen Dowling Instituut, Utrecht
- Prof. Dr. R. Holland, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
- Prof. Dr. M. von Meyenfeldt, chirurg, Academisch Ziekenhuis Maastricht, Maastricht
- S. Molenaar, gezondheidswetenschapper, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Mw. M.H. Natrop, verpleegkundig specialist oncologie, Gelre Ziekenhuizen, Zutphen
- Dr. J.C. Oosterwijk, klinisch geneticus, Academisch Ziekenhuis Groningen, Groningen
- J.L. Peterse, patholoog, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Dr. H.J. Pijpers, nucleair geneeskundige, Vrije Universiteit medisch centrum, Amsterdam
- D.H.F. Rietveld, radiotherapeut, Radiotherapeutisch Instituut Friesland, Leeuwarden
- Dr. R.M.H. Roumen, chirurg, St. Joseph Ziekenhuis, Veldhoven
- Mw. M. Schinkelshoek, fysiotherapeut, NVFL, Utrecht
- Mw. M. Smit-Winterink, BorstkankerVereniging Nederland, Haarlem
- Dr. H. Struikmans, radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. E. Taselaar-Benes, BorstkankerVereniging Nederland, Rotterdam
- Dr. G. van Tienhoven, radiotherapeut, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- Prof. Dr. R.A.E.M. Tollenaar, chirurg, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
- Mw. dr. C.A. Uyl-de Groot, IMTA, Erasmus Universiteit, Rotterdam
- Dr. A.C. Voogd, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Zuid, Eindhoven
- Dr. G. Vreugdenhil, internist-oncoloog, St. Joseph Ziekenhuis, Veldhoven
- Mw. L.A.E. Woerdeman, plastisch chirurg, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam

- Mw. dr. H.M. Zonderland, radioloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

## **WIJZIGINGEN WERKGROEP 2004**

De hoofdstukken waarvoor nieuw bewijs is gevonden zijn in 2004 geactualiseerd. De samenstelling van de werkgroep in 2004 heeft een aantal wijzigingen ondergaan die onderstaand zijn genoemd:

- Dr. H. Struikmans, radiotherapeut, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag, *voorzitter*

### *Nieuwe leden*

- Mw. J.T. Hidding, fysiotherapeut, Maatschap voor Fysio- en Manuele Therapie, Zutphen
- H.P.M. Verdonck, fysiotherapeut, Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- Mw. L. van Zorge, BorstkankerVereniging Nederland, Utrecht

### *Oudleden*

- Mw. G.E. Balm-Boeijinga, fysiotherapeut, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam
- Mw. M.D. den Boer, mammacare verpleegkundige, Academisch Ziekenhuis Rotterdam, Daniël den Hoed Kliniek, Rotterdam
- Mw. J.A.A.M. van Dijck, epidemioloog, Integraal Kankercentrum Oost, Nijmegen

Verschillende onderwerpen voor de richtlijn werden door subgroepen voorbereid:

**Subgroep primaire lokale behandeling van het DCIS en het operabel infiltrerend mammacarcinoom:** Dr. H. Struikmans (voorzitter), mw. M. Natrop, J.L. Peterse, dr. H.J. Pijpers, dr. R.M.H. Roumen, mw. E. Taselaar-Benes, dr. R.A.E.M. Tollenaar

**Subgroep adjuvante systemische behandeling:** Mw. dr. M. Bontenbal (voorzitter), dr. L.V.A.M. Beex, prof. dr. R. Holland, mw. M. Natrop, D.H.F. Rietveld, mw. E. Taselaar-Benes, prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar

**Subgroep lokaal uitgebreide ziekte T3-T4 + locoregionaal recidief:** dr. G. van Tienhoven (voorzitter), mw. T. den Boer, J.L. Peterse, mw. M. Smit-Winterink, prof. dr. R.A.E.M. Tollenaar, dr. G. Vreugdenhil

**Subgroep follow-up:** prof. dr. M. von Meyenfeldt (voorzitter), mw. T. den Boer, dr. A. Garssen, mw. M. Schinkelshoek, mw. M. Smit-Winterink, dr. G. van Tienhoven, dr. A.C. Voogd, mw. dr. H.M. Zonderland

**Subgroep gemetastaseerde ziekte:** dr. G. Vreugdenhil (voorzitter), mw. dr. M. Bontenbal, dr. A. Garssen, mw. M. Natrop, dr. H.J. Pijpers, D.H.F. Rietveld, mw. M. Smit-Winterink, mw. dr. H.M. Zonderland

**Subgroep organisatie, implementatie, registratie en evaluatie:** mw. dr. J. Benraadt (voorzitter), dr. J.W.W. Coebergh, mw. J.A.A.M. van Dijk, prof. dr. J.W.R. Nortier, dr. E.J.Th. Rutgers, dr. H. Struikmans, mw. dr. C.A. Uyl-de Groot

**Subgroep psychosociale begeleiding:** Dr. A. Garssen (voorzitter), S. Molenaar, mw. M. Natrop, mw. M. Smit-Winterink

# INLEIDING

## **Aanleiding**

In Nederland wordt jaarlijks bij ongeveer 11.000 vrouwen de diagnose mammacarcinoom gesteld. De kans op het krijgen van een mammacarcinoom is gedurende het leven van een vrouw 9-10%. Hiermee is mammacarcinoom in Nederland de meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen. Door vroegdetectie, vooral in het kader van bevolkingsonderzoek en adjuvante behandeling in aansluiting op locoregionale behandeling is de prognose van vrouwen met een mammacarcinoom verbeterd.<sup>1</sup>

Voor de uitvoering van het bevolkingsonderzoek en nadere diagnostiek is in 2000 een richtlijn uitgebracht. Naast medisch inhoudelijke aspecten omvat deze richtlijn ook aanbevelingen voor de organisatie en de communicatie binnen het zorgtraject dat de vrouw met verdenking op mammacarcinoom doorloopt.

Ook de behandeling van patiënten met borstkanker is in beweging. Derhalve hebben Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en NABON, als vervolg op de richtlijn 'Screening en diagnostiek van het mammacarcinoom', samen het initiatief genomen een multidisciplinaire richtlijn te ontwikkelen voor de behandeling van het mammacarcinoom.

## **Doelstelling**

Deze richtlijn is een document met aanbevelingen en handelingsinstructies ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het vaststellen van goed medisch handelen. Er wordt aangegeven wat in het algemeen de beste zorg is voor de patiënte met een mammacarcinoom. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de behandeling van het mammacarcinoom. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken of lokale protocollen, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is. Op deze manier wil de werkgroep die de richtlijn heeft ontwikkeld bijdragen aan een betere zorg voor patiënten met een mammacarcinoom.

## **Gebruikers richtlijn**

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die aan de ontwikkeling van deze richtlijn hebben bijgedragen. Deze staan vermeld bij de samenstelling van de werkgroep.

## **Probleemomschrijving**

De werkgroep die deze richtlijn voorbereidde heeft tot doel gehad een antwoord te vinden op de vraag hoe de zorg eruit zou moeten zien voor vrouwen met een mammacarcinoom, daarbij onderscheid makend tussen de volgende groepen:

- Loco/regionale behandeling van DCIS, LCIS en operabel mammacarcinoom
- Adjuvante systemische behandeling
- Lokaal uitgebreid mammacarcinoom
- Follow-up
- Locoregionaal recidief mammacarcinoom
- Gemetastaseerd mammacarcinoom

Naast medisch inhoudelijke en medisch technische aanbevelingen zijn ook de psychosociale



aspecten die onlosmakelijk verbonden zijn aan de zorg voor deze patiënten meegenomen in de overwegingen die tot een advies hebben geleid. Tenslotte zijn aanbevelingen gedaan voor communicatie-aspecten (met de patiënte en tussen de zorgverleners onderling).

Aan de psychosociale aspecten met betrekking tot de behandeling van vrouwen met een mammacarcinoom is een extra hoofdstuk gewijd. De onderdelen van deze psychosociale aspecten die specifiek behoren bij een bepaald hoofdstuk (derhalve een bepaald deel van de behandeling) zijn in deze hoofdstukken opgenomen.

### **Samenstelling werkgroep**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in de zomer van 2000 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met de behandeling van mammacarcinoom te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Naast de verschillende beroepsgroepen hadden ook vertegenwoordigers van de Vereniging voor Integrale Kankercentra (VIKC) en het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON) zitting in de werkgroep.

De voordelen van een dergelijke multidisciplinaire benadering zijn duidelijk: niet alleen wordt hiermee de zorg het best weerspiegeld, ook zal het draagvlak voor de richtlijn optimaal zijn. De richtlijn is uiteraard gericht op verbetering van de zorg voor de patiënte. Dit doel is expliciet gewaarborgd, doordat twee afgevaardigden van de patiëntenvereniging voor vrouwen met borstkanker, de Borstkanker Vereniging Nederland (BVN) zitting hadden in de werkgroep.

Bij het samenstellen van de werkgroep is zoveel mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, evenredige vertegenwoordiging van de diverse betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding in academische achtergrond.

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging.

### **Werkwijze werkgroep**

De behandeling van mammacarcinoom behelst vele aspecten. Om deze te kunnen omvatten zijn zes subgroepen gevormd die ieder een bepaald deel van het traject hebben voorbereid: primaire lokale behandeling van het DCIS en het operabel infiltrerend mammacarcinoom, adjuvante systemische behandeling, lokaal uitgebreide ziekte T3-T4 + locoregionaal recidief, follow-up, gemetastaseerde ziekte en tenslotte organisatie, implementatie, registratie en evaluatie. Daarnaast is zowel separaat als in de hoofdstukken geïntegreerd aandacht besteed aan psychosociale aspecten en communicatie.

Gedurende een periode van ongeveer een jaar heeft de werkgroep gewerkt aan de conceptrichtlijn. De werkgroepleden schreven afzonderlijk of in de subgroepen teksten die tijdens vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd werden. Deze teksten zijn door een redactiecommissie (samengesteld uit enkele leden van de werkgroep) samengevoegd en op elkaar afgestemd tot één document: de conceptrichtlijn. Deze is op 22 november 2001 op een landelijke richtlijnbijeenkomst ter discussie aan het publiek aangeboden.

Voor deze bijeenkomst zijn alle leden van alle relevante beroepsgroepen, gericht of via een aankondiging in een tijdschrift, uitgenodigd. De commentaren van deze bijeenkomst zijn

verwerkt in de definitieve richtlijn.

De ontwikkelingen in de oncologie gaan snel. Dit wordt vooral veroorzaakt door een toename van het aantal fase III-studies en de omvang hiervan waardoor sneller significante resultaten beschikbaar komen. Dit is aanleiding geweest voor de Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie en het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland om bij de Orde van Medisch Specialisten financiering aan te vragen voor het 'levend' houden van deze richtlijn. Deze is toegekend en derhalve is het mogelijk geweest de richtlijn te 'updaten'. Dat wil zeggen dat de hoofdstukken waarvoor nieuw bewijs in de literatuur is gevonden in 2004 zijn geactualiseerd. Dit is een continue proces. Ook in de komende jaren zal de richtlijn actueel worden gehouden. Bovendien zal het ontwikkelproces van deze richtlijn, met name de verantwoording van de literatuur nog meer worden gestructureerd en transparant worden gemaakt. Met de Orde van Medisch Specialisten en het NABON is de volgende procedure voor de jaarlijkse herziening overeengekomen:

**Inventarisatie:**

- De wetenschappelijke verenigingen en het NABON geven vóór januari de vastgestelde beleidswijzigingen door.
- In november/december van ieder jaar worden literatuursearches uitgevoerd.
- Ook reacties van gebruikers (geleverd via de website) moeten worden geïnventariseerd en meegenomen.

**Werkwijze:**

- Bijeenkomst van de richtlijnwerkgroep in januari.
- De ontvangen wijzigingsvoorstellen, op basis van nieuwe wetenschappelijke gegevens, worden geïnventariseerd en besproken. Er worden een taakverdeling en werkafspraken gemaakt.
- In maart/april komt de richtlijnwerkgroep bijeen om de tekstuele wijzigingen te bespreken.
- Deze wijzigingen worden via de werkgroepleden verspreid naar de verenigingen waardoor ze zijn gemandateerd. Essentieel hierbij wordt gevonden dat juist de andere verenigingen op de hoogte worden gesteld en kunnen reageren. In het algemeen zal binnen de eigen vereniging reeds overeenstemming zijn bereikt vóór de wijzigingen werden doorgegeven aan de richtlijnwerkgroep.
- Regionale tumorwerkgroepen zijn vertegenwoordigd in het NABON en kunnen in het voortraject met wijzigingsvoorstellen komen. NABON is overkoepelend.
- De inspraakronde beslaat 2 à 3 maanden, waarin het wijzigingsvoorstel bij de verenigingen besproken wordt. Geen antwoord op de gestelde termijn betekent acceptatie van de wijzigingen.
- In de zomer worden de wijzigingen geaccordeerd.
- In conflictsituaties zal in overleg met de vereniging(en) een oplossing moeten worden gevonden, bijvoorbeeld in de vorm van een nieuwe, breed aangekondigde richtlijnbijeenkomst. Met name bij ingrijpende veranderingen kan het wenselijk zijn om een dergelijke bijeenkomst te organiseren.

**Publicatie:**

- Publicatie van de herziene versie van de richtlijn op de diverse websites: Websites verenigingen, Oncoline, website CBO.

- Publicatie van de belangrijkste wijzigingen in het NTVG. Deze pagina kan als inlegvel in de richtlijn worden gebruikt.
- Herdruk van het boekje eenmaal per 5 jaar, tenzij eerder noodzakelijk door grote hoeveelheid aanpassingen.

### **Wetenschappelijke bewijsvoering**

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in de Cochrane database, Medline en Embase.

Ook werden andere richtlijnen aangaande de behandeling van het mammacarcinoom geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies in de richtlijn staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

#### **Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijskracht**

Voor artikelen betreffende interventie

A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang en consistentie
B	Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohort-onderzoek, patiënt-controle-onderzoek)
C	Niet-vergelijkend onderzoek
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Na de beoordeling van de literatuur is op basis hiervan de conclusie geformuleerd. Deze conclusie heeft een bepaald niveau, afhankelijk van de mate van bewijs van de beschikbare literatuur over het deelonderwerp (tabel 2).

#### **Tabel 2. Niveau van de conclusie op basis van de literatuuranalyse**

1	Gebaseerd op 1 systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Gebaseerd op tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of B, of op onderzoek van niveau C
4	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden

Deze indeling is vooral geschikt voor het beoordelen van de waarde van therapeutische interventies. De waarde van diagnostische en prognostische factoren kunnen niet door gerandomiseerd onderzoek worden beoordeeld. Derhalve kan voor deze vaak zeer uitgebreid onderzochte factoren, hooguit een niveau 3 worden aangegeven.

Naast de wetenschappelijke onderbouwing zijn er voor het formuleren van een advies vaak andere aspecten van belang, bijvoorbeeld patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid of organisatorische aspecten. De conclusie, gebaseerd op de wetenschappelijke onderbouwing

en de overige overwegingen, vormen samen de basis voor het advies. Door het richtlijnontwikkelproces op deze manier vorm te geven wordt de transparantie van de richtlijn verhoogd.

### **Implementatie**

In verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Hierbij valt bijvoorbeeld alleen al te denken aan de multidisciplinaire samenstelling van de werkgroep en de instelling van een subgroep die zich bezig hield met de implementatie.

Implementatie van richtlijnen wordt het best gegarandeerd als behandelingsresultaten kunnen worden geëvalueerd. Dit is alleen mogelijk als er prospectieve registratie plaatsvindt. Deze prospectieve registratie omvat zowel organisatorische als medisch inhoudelijke gegevens met betrekking tot diagnostiek, behandeling en follow-up. De werkgroep heeft zich ingezet voor een landelijke registratiedataset. De hiervoor benodigde registratieformulieren zijn als bijlage toegevoegd (bijlage 3).

De richtlijn wordt verspreid onder alle ziekenhuizen, wetenschappelijke verenigingen en Integrale Kankercentra.

Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en wordt de richtlijn uitgegeven in een uitgave van Elsevier.

Jaarlijkse wijzigingen in de richtlijntekst worden gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Bovendien wordt de bijgestelde versie van de richtlijn gepubliceerd op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl), [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) en op de websites van verschillende verenigingen.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

### **Belangenverstrengeling**

Voor het levend houden van deze richtlijn is financiering verkregen van de Orde van Medisch Specialisten. Van de individuele werkgroepleden zijn GEEN belangenverklaringen opgevraagd.

### **Actualisering**

De Medisch Wetenschappelijke Raad van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en het NABON achten zich verantwoordelijk voor deze richtlijn. Jaarlijks wordt deze richtlijn geactualiseerd.

### *Literatuur*

1. Coebergh JW. Early breast cancer in Europe: progress and pitfalls in detection and management at the start of the new century. Eur J Cancer. 2003;39:1645-7.

# HOOFDSTUK 1. PRIMAIRE LOKALE BEHANDELING VAN HET DCIS EN HET OPERABEL INFILTREREND MAMMACARCINOOM

## 1.1. Diagnostiek en behandeling van het Ductaal Carcinoma In Situ (DCIS) en het Lobulair Carcinoma In Situ (LCIS)

### *Inleiding*

Het landelijk bevolkingsonderzoek borstkanker heeft er mede toe geleid dat het aantal patiënten met Ductaal Carcinoma In Situ (DCIS) is toegenomen. Jaarlijks wordt DCIS bij 700-1000 patiënten gediagnosticeerd. DCIS is een intraductale proliferatie van maligne cellen waarbij nog geen invasie van het stroma is opgetreden en wordt algemeen beschouwd als een voorstadium van een invasief ductaal carcinoom, hoewel het niet zeker is welk percentage zich onbehandeld tot een invasief carcinoom zal ontwikkelen.<sup>1</sup>

### **1.1.1. Diagnostiek van het DCIS en LCIS**

In tegenstelling tot DCIS is LCIS vrijwel altijd asymptomatisch: het is een toevallsbevinding in (benigne) mammabiopten. LCIS wordt beschouwd als een risicofactor voor de ontwikkeling van invasief carcinoom. Dit risico wordt geschat op 0.9% cumulatief per jaar, vaak is er een lang interval. Behandeling van het LCIS is niet geïndiceerd. Jaarlijkse mammografie opnames worden wel aanbevolen.<sup>2-4</sup>

Het merendeel, naar schatting 80-85% van het DCIS is niet palpabel en wordt op basis van de mammografische bevindingen ontdekt, meestal aan de hand van geclusterde microcalcificaties.<sup>1</sup> Dit onderstreept het belang van goede mammografie.<sup>5</sup> Om de grootte/uitbreiding van de tumor zo goed mogelijk te kunnen voorspellen worden vergrotingsopnamen geadviseerd. De uitbreiding van de microcalcificaties op het mammogram blijkt echter niet altijd goed te correleren met de pathologische uitbreiding van de tumor.<sup>6</sup> Evenals bij het niet palpabele invasieve carcinoom, verdient het aanbeveling om door middel van röntgengeleide dikke-naaldbiopsie (of core biopsy) de diagnose te stellen. De resultaten van de Nederlandse COBRA (COre Biopsy after RAdiological localization) studie tonen aan dat een zekere pre-operatieve diagnose de kans op radicaliteit van de excisie doet toenemen. Het aantal excisies kan hierdoor dus worden beperkt.<sup>7</sup> Hierbij moet worden aangetekend dat in ongeveer 17% van de gevallen bij excisie toch invasief carcinoom wordt gevonden.<sup>8</sup> Omdat de afwijking vaak niet palpabel is, is het peroperatief moeilijk vast te stellen of de afwijking volledig verwijderd is. Dit is reden om specimen radiografie toe te passen. Door vergelijking met de oorspronkelijke mammografie kan beoordeeld worden of alle microcalcificaties verwijderd zijn. Bij histologisch onderzoek moet worden gelet op de uitbreiding van de afwijking en de relatie tot de resectieranden, bij voorkeur de minimale afstand tot de resectieranden, voorts naar de differentiatiegraad, het type DCIS en de aan- of afwezigheid van micro invasie (zie bijlage 2: addendum pathologie). Omdat het DCIS niet infiltratief groeit is de incidentie van metastasen in de okselklieren zeer laag en een okselstaderende procedure niet geïndiceerd. Dat er soms toch (ca. 2%) axillaire metastasering wordt gevonden, kan worden verklaard door foci van micro-invasief carcinoom.<sup>9,10</sup> De kans op het missen van een invasieve component neemt toe naarmate de tumor groter is. Een okselstadiërende ingreep kan worden overwogen bij grote tumoren (> 5 cm).<sup>11</sup>

## Conclusies

Niveau 3	LCIS wordt beschouwd als een risicofactor voor de ontwikkeling van invasief carcinoom. Dit risico wordt geschat op 0,9% cumulatief per jaar, vaak is er een lang interval.  C <i>Simpson,<sup>2</sup> Ottesen,<sup>3</sup> Fisher<sup>4</sup></i>
Niveau 3	De afmeting van DCIS is moeilijk vast te stellen, er kan een discrepantie zijn tussen de uitgebreidheid van microcalcificaties en de pathologische tumorgrootte.  C <i>Holland<sup>6</sup></i>
Niveau 3	DCIS is een niet-invasieve aandoening en de kans op axillaire metastasering is derhalve minimaal.  C <i>Fentiman,<sup>9</sup> Sharma<sup>10</sup></i>

## Advies

Behandeling van het LCIS is niet en jaarlijkse mammografie opnames zijn wel geïndiceerd.

### 1.1.2. Behandeling van het DCIS

Verwijdering van de gehele borstklier (ablatio mammae) geeft een vrijwel 100% genezingskans. Gezien de schijnbare paradox dat invasief mammacarcinoom in het merendeel van de gevallen met mammasparende behandeling (MST) behandeld kan worden, terwijl het voorstadium daarvan (DCIS) een verwijdering van de gehele borst zou vergen, is veel onderzoek gedaan naar de mogelijkheden van mammasparende behandeling.

Een klinische studie betreffende patiënten met een DCIS, waarbij gerandomiseerd is tussen ablatio mammae enerzijds of een MST anderzijds, is nooit verricht. Wel zijn een aantal gerandomiseerde klinische trials verricht naar de waarde van aanvullende bestraling na lokale excisie. Tot nu toe zijn alleen resultaten van de NSABP en de EORTC studie gepubliceerd.<sup>12-14</sup> Het percentage mammografisch ontdekte laesies was in beide studies hoog (respectievelijk 40% en 70%).

In de NSABP B-17 trial werden 814 vrouwen met DCIS ( $\leq 5$  cm) gerandomiseerd tussen wel of geen postoperatieve radiotherapie (50 Gy in vijf weken) na microscopisch radicale (d.w.z. het resectievlak was vrij van tumor) lokale excisie.<sup>12,13</sup> Na een gemiddelde follow-up van 90 maanden werd een significante reductie van het aantal lokale recidieven gevonden, 27% zonder en 12% met radiotherapie (een relatieve reductie van 59%).<sup>13</sup> Deze reductie van het lokaal recidief risico was meer uitgesproken voor de invasieve recidieven (relatieve reductie 71%) dan voor de in situ recidieven (47%). Deze winst bleek niet afhankelijk te zijn van andere tumorkarakteristieken.

De in 1996 afgesloten EORTC 10853 trial, bevat 1002 evalueerbare patiënten met DCIS  $\leq 5$  cm, die eveneens werden gerandomiseerd tussen microscopisch radicale (d.w.z. het resectievlak was vrij van tumor) lokale excisie enerzijds en microscopisch radicale lokale excisie gevolgd door radiotherapie (50 Gy in vijf weken) anderzijds.<sup>14</sup> De eerste resultaten

zijn gepubliceerd na een mediane follow-up duur van 4,25 jaar. De 4-jaars (lokaal) recidiefvrije overleving in de chirurgie alleen arm was 84% vergeleken met 91% in de radiotherapie-arm. Er werd geen verschil gevonden in de overleving.<sup>14</sup> Deze resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten van de eerste analyse van de NSABP B-17 studie na een follow-up van 3,5 jaar.<sup>13</sup>

De resultaten van de Engelse (Australische, Nieuw Zeelandse) trial laten (na ca 53 maanden) hetzelfde beeld zien.<sup>15</sup>

Uit de gerandomiseerde studies kunnen geen subgroepen geïdentificeerd worden waarin radiotherapie achterwege gelaten zou kunnen worden. De in multivariate analyse gevonden predictieve factoren voor lokaal recidief na MST voor DCIS in de EORTC trial zijn: microscopisch incomplete excisie, klinische symptomen bij presentatie, geen radiotherapie, geen clinging micropapillair type en leeftijd  $\leq 40$  jaar.<sup>16</sup> Ook anderen vonden de marge rond het verwijderde tumorweefsel als belangrijkste predictieve factor.<sup>17,18</sup>

De optimale radiotherapiedosis bij de MST van het DCIS is niet bekend. Het lokaal recidiefpercentage na radiotherapie van ongeveer 10% na 5 jaar is vrij hoog. Het gangbare lokaal recidiefpercentage na MST voor invasief carcinoom, waarbij in het algemeen een boost op het tumorbed wordt gegeven, is ongeveer 5% na 5 jaar. Het geven van een boost dosis bij de MST van DCIS zou derhalve ook zinvol kunnen zijn. Meerdere auteurs maken melding van een boost op het tumorbed.<sup>17-22</sup>

Echter, door de grote variatie in toegepaste bestralingsschema's en de kleine patiëntenaantallen is een dosis-effectrelatie niet vast te stellen. In retro- en prospectieve studies blijkt dat radiotherapie ook bij tumorbevattende snijvlakken effectief kan zijn. In de EORTC trial 10853 was het lokaal recidiefpercentage bij de patiënten met een incomplete excisie ook na 50 Gy radiotherapie hoog (16/81; 20%).<sup>14</sup> Bij de MST van het DCIS moet dan ook gestreefd worden naar tumorvrije resectievlakken. Indien na reëxcisie de resectievlakken niet vrij zijn, wordt een ablatio mammae geadviseerd.

Na een niet-radical ablatie is radiotherapie van de thoraxwand geïndiceerd (50 Gy), eveneens met een boostdosis, afhankelijk van de geschatte hoeveelheid resttumor. De behandeling van het DCIS van de mamma vereist een intensieve multidisciplinaire samenwerking. In een multidisciplinair overleg kan worden besloten of een sparende behandeling (inclusief bestraling) of een ablatio mammae geadviseerd wordt, afhankelijk van de mogelijkheid van een complete excisie met goed cosmetisch resultaat.<sup>23</sup> Verder zijn voor een optimaal behandelingsresultaat van de sparende behandeling van het DCIS de volgende voorwaarden van belang:

- er is sprake van een unifocale laesie
- het mammogram is goed beoordeelbaar
- de laesie is niet groter dan 4 cm
- het resectievlak is (ruim) vrij van tumor.

N.B. het verkrijgen van een tumorvrij resectievlak is niet altijd mogelijk gezien het veelal niet palpabel zijn van de tumor en de soms aanwezige discrepantie tussen de mammografische en de pathologische afmeting. De uiteindelijke keuze van de behandeling (ablatio mammae of MST) ligt bij de patiënte. Indien zij kiest voor een MST ondanks incomplete excisie moet de grotere kans op een lokaal recidief besproken worden en kan een hogere radiotherapiedosis als 'second best' optie overwogen worden.

### *Conclusies*

Niveau 1	<p>Toevoegen van radiotherapie na een lokale excisie van DCIS resulteert in een significant kleinere kans op een lokaal recidief (dit geldt voor alle subgroepen).</p> <p>A1 <i>Fisher,<sup>12,13</sup> Julien,<sup>14</sup> UKCCCR<sup>15</sup></i></p>
----------	--

Niveau 3	<p>Een tumorpositief resectievlak is de belangrijkste predictieve factor voor lokaal recidief bij MST van DCIS.</p> <p>C <i>Bijker,<sup>16</sup> Silverstein<sup>17</sup></i></p>
----------	---

Niveau 1	<p>Adjuvante therapie met tamoxifen bij de sparende behandeling van het DCIS, verwijderd met tumorvrije resectievlakken, leidt tot een beperkte verbetering van de lokale tumorcontrole en niet tot een overlevingswinst.</p> <p>A2 <i>UKCCCR,<sup>15</sup> NSABP<sup>24</sup></i></p>
----------	--

#### *Overige overwegingen*

In de NSABP B-24 en in de Engelse studie wordt gerapporteerd dat (na de sparende behandeling toegediende) tamoxifen de kans op recidief DCIS doet afnemen. Echter de in de NSABP B-24 studie gerapporteerde lokale controle is niet optimaal, omdat ook patiënten met een tumorpositief resectievlak zijn geïnculdeerd. Op basis van het uitgangspunt dat de sparende behandeling van DCIS alleen geïndiceerd is bij tumornegatieve resectievlakken wordt geconcludeerd dat de in de NSABP B-24 studie gerapporteerde winst te beperkt wordt geacht om klinisch relevant te zijn. Ook op basis van de resultaten van de Engelse studie moet worden geconcludeerd dat er weinig 'evidence' is voor het gebruik van tamoxifen bij de sparende behandeling van DCIS.

Voor M. Paget van de tepel met onderliggend DCIS gelden dezelfde overwegingen als bij DCIS.<sup>25</sup>

#### *Advies*

De behandeling van DCIS is ablatio mammae of mammasparende therapie (MST), bestaande uit microscopisch complete tumorexcisie en radiotherapie, waarbij een boost dosis kan worden overwogen.

Contraindicaties voor MST:

- Multicentriciteit (de aanwezigheid van DCIS in meerdere kwadranten van de borst)
- Residuale ziekte: mammografisch aangetoond of resectievlak tumorpositief

Een okselstadiërende ingreep wordt niet geadviseerd, maar kan worden overwogen bij grote tumoren (> 5 cm) omdat de kans op het gemist hebben van invasieve foci dan groter is.

Adjuvante (hormonale) behandeling wordt niet geadviseerd.

#### ***Voorlichting en communicatie***

Aan de patiënte met DCIS dient duidelijk gemaakt te worden dat het gaat om een voorstadium van borstkanker, waarin dit nog niet infiltreert en uitzaait. De genezingskans is



hoog maar een volledige excisie van de aandoening is vereist. Dit wordt met grote mate van zekerheid bereikt door ablatie terwijl sparende therapie mogelijk is als de aandoening met vrije snijvlakken kan worden verwijderd, waarna aanvullende radiotherapie moet worden gegeven. Ook moet worden uitgelegd dat regelmatige controles met mammografie geïndiceerd zijn.

## 1.2. Diagnostiek en behandeling van het operabel infiltrerend mammacarcinoom

In dit hoofdstuk wordt met operabel infiltrerend mammacarcinoom bedoeld: T1-2 N0-1 M0.<sup>26-28</sup>

### 1.2.1. Diagnostiek van het infiltrerend mammacarcinoom T1-2 N0-1

Hiervoor wordt verwezen naar de CBO-richtlijn 'Diagnostiek van het mammacarcinoom' (voorjaar 2000).<sup>29</sup>

Er bestaan uitgebreide mogelijkheden voor disseminatie onderzoek van patiënten met een mammacarcinoom. Het nut van het uitvoeren van uitgebreide diagnostiek bij patiënten met gelokaliseerde ziekte is twijfelachtig omdat metastasen, zo deze er al zijn, niet gedetecteerd kunnen worden.<sup>30</sup>

### 1.2.2. Disseminatie onderzoek

De kans dat door middel van welke afbeeldingstechniek dan ook afstandsmetastasen kunnen worden aangetoond is gering.<sup>31-33</sup> Tumormarkers, zoals CA15-3, CEA en CA27.29 hebben geen waarde als predictieve factor.<sup>34</sup> In de regel heeft het dan ook de voorkeur de toegepaste diagnostiek te beperken tot het preoperatief oriënterend onderzoek dat in de eigen kliniek gebruikelijk is in het kader van de uit te voeren operatie onder anaesthesie.<sup>35</sup>

Ook recentere studies geven geen aanleiding om tot uitbreiding van diagnostiek over te gaan.<sup>31,36</sup> Uiteraard kan het op klinische indicatie zinnig zijn bij individuele patiënten de diagnostiek gericht uit te breiden. Bij locoregionaal uitgebreide ziekte is de kans op het vinden van asymptomatische metastasen hoger: bij tumoren groter dan 5 cm en/of bij meer dan 3 positieve klieren is de kans op het vinden van metastasen ongeveer 3-5%.<sup>31,37</sup>

#### Conclusie

Niveau 3	Bij patiënten met T1-2 N0-1 mammacarcinoom levert preoperatief disseminatie onderzoek geen voordelen op.  C Samant, <sup>32</sup> Ciatto, <sup>33</sup> van der Hoeven <sup>36</sup>
----------	--

#### Advies

Bij T1-2 N0-1 mammacarcinoom wordt preoperatief disseminatie onderzoek niet aanbevolen. Symptomen die kunnen duiden op metastasen dienen geëvalueerd te worden. Bij een hoog postoperatief stadium kan disseminatie onderzoek overwogen worden.

### Voorlichting en communicatie

Uitgelegd moet worden dat uitgebreid preoperatief onderzoek bij T1-2 N0-1 borstkanker niet zinvol is bij afwezigheid van symptomen.

### 1.2.3. De lokale en regionale behandeling van het infiltrerend mammacarcinoom T1-2 N0-1

#### Inleiding

Voor de lokale behandeling van T1-2 N0-1 mammacarcinoom zijn er twee opties: de mammasparende therapie (MST) of de gemodificeerde radicale mastectomie (GRM). De keuze tussen deze twee behandelingen hangt af van een aantal factoren:

- de wens van de patiënte
- het te verwachten cosmetische resultaat van de MST
- de grootte van de kans op een lokaal recidief na MST: bij een te grote kans wordt een GRM geadviseerd.

Radiotherapie is een inherent onderdeel van MST; indien voor MST wordt gekozen mogen er geen contra-indicaties zijn voor radiotherapie. Ongeveer 75% van de patiënten met een primair operabel mammacarcinoom komt in principe in aanmerking voor MST. In de praktijk ondergaat echter ongeveer de helft van de patiënten met T1-2 N0-1 carcinoom deze behandeling.<sup>38</sup>

Een aanzienlijk deel van deze patiënten komt in aanmerking voor adjuvante hormonale en/of chemotherapie. Van belang bij het bepalen van de optimale volgorde van adjuvante chemotherapie en radiotherapie zijn zowel de effectiviteit van de combinatiebehandeling uitgedrukt in de overleving (en de ziektevrije overleving) alsmede het profiel van bijwerkingen op korte (bijv. epidermolysis) en lange (bijv. cosmetiek bij de borstsparende behandeling en pulmonale en cardiale schade) termijn.

#### **1.2.4. Mammasparende therapie (MST)**

Onder MST wordt verstaan: een ruime lokale excisie van de tumor, een okselstadiërende ingreep en radiotherapie van de mamma. Doel van de MST is het verkrijgen van een overleving vergelijkbaar met die na GRM, met een optimaal cosmetisch resultaat van de behandelde borst en een kleine kans op een lokaal recidief. De afweging van de keuze tussen MST en GRM behoort een multidisciplinair proces te zijn, waarbij bevindingen en overwegingen van chirurg, radioloog, patholoog en radiotherapeut bepalend zijn. Indien er op medische gronden een voorkeur bestaat voor een van beide behandelingen dienen het advies en de overwegingen met de patiënte besproken te worden; als de patiënte een voorkeur voor een van de behandelingen heeft dient deze zwaar mee te wegen.

Er is een aantal factoren dat het cosmetisch resultaat en/of de kans op lokale recidieven na MST beïnvloedt:

Absolute contraïndicaties voor MST:

- multicentriciteit (twee of meer tumorhaarden in verschillende kwadranten)
- diffuus verspreide maligne microcalcificaties
- persisteren van uitgebreide tumorpositieve snijvlakken (inclusief in situ carcinoom) na adequate pogingen tot lokale excisie
- eerdere bestraling van de borst

Relatieve contraïndicaties voor MST:

- systemische collageenziekten (sclerodermie, SLE), waarbij radiotherapie minder goed verdragen wordt
- tumoromvang, met name een grote tumor in een kleine borst

Factoren die cosmetisch resultaat negatief kunnen beïnvloeden:

- groot volume van de excisie
- carcinoom lokalisatie in de onderkwadranten
- een hoge dosis radiotherapie

De volgende factoren behoren bij de afweging *geen* rol te spelen:

- oksellymfkliermetastasering
- risico op inductie van tumor door radiotherapie
- centrale tumorlocalisatie
- mammacarcinoom met hoog risico op afstandsmetastasering

De belangrijkste aspecten voor de keuze tussen de lokale behandelingsmogelijkheden van het operabel mammacarcinoom zijn: de kans op een lokaal recidief en, specifiek bij de MST, het te verwachten cosmetisch resultaat.

Zes grote prospectieve gerandomiseerde studies waarin GRM met MST werd vergeleken toonden alle aan dat de overlevingskans niet afhangt van de therapiekeuze.<sup>39-45</sup> Hoewel er, in één studie, geconstateerd is dat er na een lange follow-up periode, met name bij grotere tumoren, verschil in lokale recidiefkans werd gevonden, resulteerde dit niet in een verschil in overleving.<sup>43</sup> De patiëntselecties en behandelingstechnieken varieerden in deze trials; dit verklaart de variatie in recidiefpercentages, bij MST van 7% tot 19% na 7 tot 18 jaar follow-up en bij GRM van 4% tot 14%. In de EORTC studie bleek er een grote variatie tussen de verschillende participerende centra te bestaan in recidiefpercentages na zowel MST als GRM.<sup>43</sup> De resultaten van de EORTC studie 10882/22881 geven aan dat de kans op het ontstaan van een lokaal recidief na bestraling van de borst en het toedienen van een boost dosis circa 4% is na een mediane follow-up duur van 5 jaar.<sup>46</sup>

In 1999 werden de (lange termijn) resultaten van een Franse studie over de waarde van neoadjuvante chemotherapie gepubliceerd.<sup>47</sup> Bij vrouwen met een mammacarcinoom groter dan 3 cm werd gerandomiseerd tussen mastectomie gevolgd door adjuvante chemotherapie enerzijds en neoadjuvante chemotherapie, gevolgd door of borstsparende behandeling of mastectomie anderzijds. Na neoadjuvante chemotherapie werd 63% sparend behandeld (na 124 maanden nog 45%). De NSABP B-18 studie werd primair opgezet om na te gaan of de overleving (en ziektevrije overleving) na neoadjuvante chemotherapie (vergeleken met die van postoperatieve chemotherapie) zou verbeteren. Dit bleek niet het geval te zijn.<sup>48</sup> Wel bleek het vaker mogelijk een sparende behandeling uit te voeren.<sup>48,49</sup> Soortgelijke resultaten werden gevonden in een EORTC-studie.<sup>50</sup> De lokale controle van de sparend behandelde patiënten was na neoadjuvante chemotherapie en na adjuvante chemotherapie hetzelfde.<sup>48</sup> De betrouwbaarheid van de (nu) gebruikelijke wijze van stadiëring van de oksel bij primair operabel mammacarcinoom door middel van de sentinel node procedure (SNP) uitgevoerd na chemotherapie is onduidelijk. De identificatie varieert van 82-97%, met een percentage vals negatieve uitslagen van 0-33%.<sup>51</sup> Ook zijn geen lange termijn resultaten (> 5 jaar) bekend met betrekking tot de kans op een axillair recidief na beleid gebaseerd op de uitslag van de SNP.<sup>51</sup> Daarom wordt geadviseerd voor stadiëring van de oksel voorafgaand aan de neoadjuvante chemotherapie volgens de gebruikelijke richtlijn.<sup>51</sup>

De indicaties voor aanvullende regionale bestraling na neoadjuvante chemotherapie zijn nog onvoldoende uitgekristalliseerd. Zo moet worden geconcludeerd dat na een complete remissie postoperatieve bestraling nog steeds zinvol is.<sup>47,52,53</sup> Door Buchholtz et al. wordt bepleit dat deze behandeling (bij uitstek) dient plaats te vinden in een multidisciplinaire setting.<sup>54</sup>

Algemeen wordt gesteld dat een kans op een lokaal recidief van maximaal 1% per jaar

(cumulatief) acceptabel is voor de MST.<sup>35</sup> In een groot aantal pro- en retrospectieve studies is onderzoek gedaan naar factoren geassocieerd met de kans op een lokaal recidief<sup>55-58</sup> en factoren geassocieerd met het cosmetisch resultaat.<sup>46,59</sup>

De meeste lokale recidieven na MST berusten op uitgroei van resttumor.<sup>46,60,61</sup> De belangrijkste factor die de kans op een lokaal recidief voorspelt is een tumorpositief snijvlak.<sup>62</sup> Verschillende series tonen na 5 tot 10 jaar follow-up recidiefpercentages van 2% tot 8% bij tumorvrije snijvlakken en van 9% tot 27% bij tumorpositieve snijvlakken. De hoogste percentages worden gevonden in de series met de langste follow-up en indien tumor uitgebreid ('meer dan focaal') in het resectievlak reikt.<sup>62</sup> Meer dan focaal tumorpositieve resectievlakken of het ontbreken van margeonderzoek (bijv. bij het onverwacht vinden van carcinoom in een diagnostische biopsie) zijn indicaties voor een re-excisie; in meer dan de helft van de gevallen wordt dan resttumor gevonden.<sup>63-66</sup>

De kans daarop is vooral groot bij tumoren omgeven door een (uitgebreide) ductaal carcinoma in situ (DCIS) component (67%) en bij multinodulair of diffuus infiltrerende lobulaire carcinomen (50%).<sup>63</sup> Het is niet duidelijk of een re-excisie zinvol is indien de tumor focaal tot in een resectievlak reikt; aanpassing van de radiotherapiedosis lijkt een goed alternatief te zijn.<sup>62,67,68</sup>

Het achterwege laten van radiotherapie resulteert in een sterke stijging van de incidentie van lokale recidieven. Radiotherapie wordt daarom als een inherent onderdeel van de MST beschouwd. Gerandomiseerde studies naar MST met en zonder radiotherapie tonen na follow-up periodes van 4 tot 12 jaar recidiefpercentages variërend van 18% tot 35% na chirurgie alleen en van 2% tot 13% na chirurgie plus radiotherapie. Bij elke subgroep van MST patiënten leidt bestraling tot een kleinere kans op een lokaal recidief; bij jonge vrouwen leidt dit tot de grootste afname, bij oudere vrouwen (R0; met tamoxifen) is dit voordeel na 5 jaar beperkt tot enkele procenten.<sup>69-72</sup>

Bestraling verkleint de kans op een lokaal recidief met een factor 3. In twee review artikelen wordt aangetoond dat het achterwege laten van bestraling leidt tot een grotere kans op sterfte: gemiddeld ca. 8,6%,<sup>69</sup> ca. 17% voor vrouwen van 40-69 jaar.<sup>70</sup>

Hoewel jonge leeftijd ( $\leq 40$  jaar) een onafhankelijke factor is voor recidief na MST, is er in retrospectieve series geen verschil in overleving indien er gekozen wordt voor GRM in plaats van MST; jonge leeftijd is geassocieerd met een slechte prognose quoad vitam, die niet beïnvloed lijkt te worden door de lokale therapie.<sup>73-76</sup>

Nieuwe strategieën voor radiotherapie bij MST zijn onderwerp van studie; ook niet medische overwegingen (bijv. de bereikbaarheid en capaciteit van radiotherapiefaciliteiten) spelen hierbij een belangrijke rol. In een recente fase-III studie is aannemelijk gemaakt dat, bij een geselecteerde groep patiënten, het verkorten van de totale duur van de bestraling noch leidt tot een grotere kans op een lokaal recidief noch tot meer bijwerkingen.<sup>77</sup>

Ook is er, bij geselecteerde patiëntengroepen, een aantal methodes in ontwikkeling waarmee wordt onderzocht of bestraling van de gehele borst (al dan niet gevolgd door een boost) op verantwoorde wijze kan worden vervangen door alleen lokale bestraling: of met brachytherapie (bv 'mammosite' brachytherapie of implantatie),<sup>78,79</sup> of met uitwendige bestraling 'accelerated partial breast irradiation' (APBI).<sup>80</sup>

Met de fase-II studie over de waarde van intra-operatieve radiotherapie [IORT] wordt dezelfde vraagstelling getoetst.<sup>81</sup> Na een quadrantectomie (in plaats van de in Nederland gebruikelijke lumpectomie) wordt alleen het operatiegebied bestraald met een eenmalige

(hoge) dosis. De mediane follow-up periode is slechts 19 maanden. Voor al deze ontwikkelingen geldt dat de beschikbare gegevens niet matuur [te korte follow-up; het ontbreken van vergelijkende studies, etc] genoeg zijn om routinematige implementatie hiervan te rechtvaardigen.<sup>82-84</sup>

Het is niet duidelijk of bij vrouwen met mammacarcinoom en een familiale belasting of BRCA-1/2 genmutatie MST moet worden afgeraden. Deze vrouwen hebben een grotere kans op een tweede primair mammacarcinoom en waarschijnlijk geen grotere kans op een ipsilateraal recidief.<sup>85-89</sup>

Evaluatie van cosmetische resultaten is moeilijk en onderhevig aan subjectiviteit. Een excellent resultaat (waarbij de behandelde en onbehandelde borst vrijwel identiek zijn) kan, bij toepassen van de juiste chirurgische en radiotherapietechnieken, in minstens 70% van de vrouwen bereikt worden.<sup>59,90</sup> De belangrijkste factor die dit resultaat beïnvloedt is het volume geëxideerd weefsel.<sup>91,92</sup> De kritische grens van dit volume (dat in de verschillende studies geschat is door vermenigvuldiging van de 3 afmetingen van de excisie) ligt bij ca. 85 cm<sup>3</sup>. Hierboven is het resultaat in 50% excellent, hieronder in 78%.<sup>93,94</sup> Een grote tumor in een kleine borst en tumorlocalisatie in de onderkwadranten zijn medebepalend voor het cosmetisch resultaat.

### Conclusies

Niveau 1	<p>Mammasparende behandeling inclusief bestraling is een veilige therapie, omdat de overlevingskans vergelijkbaar is met die na gemodificeerde radicale mastectomie. Achterwege laten van bestraling bij de sparende behandeling heeft een nadelige invloed op de lokale controle en de overleving.</p> <p>A1 <i>Sarrazin,<sup>39</sup> Veronesi,<sup>40</sup> Fisher,<sup>41,71</sup> Straus,<sup>42</sup>, van Dongen,<sup>43</sup> EBCTCG,<sup>45</sup> Vinh-Hung,<sup>69,70</sup> Hughes,<sup>72a</sup> Fyles<sup>72b</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Een uitstekend cosmetisch resultaat na mammasparende behandeling kan in tenminste 70% van de patiënten verkregen worden; het resultaat is beter wanneer geen boost is gegeven en is beter bij een klein excisievolume.</p> <p>A2 <i>Vrieling<sup>59</sup></i>  C <i>De la Rochefordiere<sup>90</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Na een 'boost' is de kans op het ontstaan van een lokaal recidief kleiner. Het absolute voordeel van een 'boost' na complete resectie neemt af met de leeftijd van de patiënte.</p> <p>A1 <i>Bartelink<sup>46</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Neoadjuvante chemotherapie vergroot de mogelijkheid tot sparende behandeling bij mammacarcinoom &gt; 3 cm. Er is geen overlevingsvoordeel.</p> <p>A2 <i>Mauriac,<sup>47</sup> NSABP,<sup>48,49</sup> van der Hage<sup>50</sup></i></p>

Niveau 3	De aanwezigheid van meer dan focale tumoruitbreiding in het resectievlak (geldt ook voor DCIS component) is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een lokaal recidief na mammasparende behandeling.  C <i>Borger,<sup>55</sup> Park<sup>62</sup></i>
----------	--

Niveau 1	Jonge leeftijd ( $\leq 40$ jaar) is een onafhankelijke (negatieve) risicofactor voor het optreden van een lokaal recidief na MST.  A1 <i>Bartelink<sup>46</sup></i> C <i>Elkhuizen,<sup>75</sup> Rochefordiere<sup>76</sup></i>
----------	--

Niveau 2	Familiaire belasting en BRCA1/2 genmutatie dragerschap geven geen verhoogde kans op een lokaal recidief na mammasparende therapie, maar wel een verhoogde kans op een tweede primair mammacarcinoom.  B <i>Brekelmans,<sup>86</sup> Robson,<sup>87</sup> Haas,<sup>88</sup> Harrold<sup>89</sup></i>
----------	--

#### Advies

Het doel van de MST is het bereiken van een uitstekend cosmetisch resultaat en een optimale lokale tumorcontrole. Het excisievolume bepaalt in hoge mate het cosmetisch resultaat; ca. 85 cm<sup>3</sup> lijkt daarbij de kritische grens. Meer dan focaal tumorpositief resectievlak (geldt ook voor de ductaal carcinoma in situ component) is de belangrijkste risicofactor voor het optreden van een lokaal recidief; dit is de enige indicatie voor re-operatie.

Gefractioneerde bestraling van de gehele borst (vaak aangevuld met een boost) is de standaard en vormt een integraal onderdeel van de MST.

Totale dosis, fractiedosis:

In eerste instantie bestraling van de gehele borst tot een dosis van 50 Gy (fractiedosis 2 Gy) in 5 weken. Vervolgens een boost met een dosis van 14-16 Gy indien resectievlakken vrij zijn van tumor. Bij patiënten > 60 jaar kan, bij vrije sneevlakken, de boost achterwege gelaten worden. Een boostdosis van 20-25 Gy te overwegen bij focale irradiëerbaarheid (R1) en/of jonge leeftijd (< 41 jr. en R0). Deze boost kan zowel met uitwendige als met inwendige bestraling worden toegediend.

Bij mammacarcinoom > 3 cm kan voor neoadjuvante chemotherapie worden gekozen om de kans op een sparende behandeling te vergroten. Geopteerd wordt voor stadiëring van de oksel voorafgaand aan de neoadjuvante chemotherapie.

Absolute contraïndicaties voor MST:

- multicentriciteit (twee of meer tumoren in verschillende kwadranten van de borst)
- diffuse maligne microcalcificaties
- persisterend meer dan focaal tumor positief resectievlak (geldt ook voor DCIS), na adequate pogingen tot (re)excisie

- eerdere bestraling van de borst

Relatieve contra-indicaties voor MST zijn:

- collageenziekten waarbij bestraling complicaties kan opleveren
- een grote tumor in een kleine borst

### ***Voorlichting en communicatie***

De keuze van behandeling wordt bepaald door de patiënte die volledig geïnformeerd is door de arts over de voordelen (behoud van de borst) en de nadelen (bijwerkingen). De leeftijd en de algemene conditie van de patiënte worden bij de overwegingen betrokken. De onzekerheid over de prognostische betekenis na MST van een mutatie van het BRCA1/2 gen of een sterk belaste familieanamnese moet, indien van toepassing, ook met de patiënte worden besproken. Met name geldt dit voor het sterk verhoogde risico op een tweede primaire tumor. Duidelijk moet zijn dat radiotherapie een inherent onderdeel van de mammasparende behandeling is.

### ***1.2.5. Gemodificeerde Radicale Mastectomie***

Onder GRM wordt verstaan: ablatio mammae inclusief okselklierdissectie.

Indien MST gecontra-indiceerd wordt geacht, en in geval van voorkeur van de patiënte voor mastectomie, is GRM de aangewezen behandeling. In Nederland is de gemodificeerde Patey-Madden amputatie de meest gangbare chirurgische techniek. Ook mannen met een mammacarcinoom worden behandeld met een soortgelijke chirurgische ingreep (inclusief okselstadiëring). Voor hen gelden ook dezelfde indicaties voor postoperatieve bestraling. De GRM wordt toegepast indien verwacht mag worden dat er na GRM een grotere kans op lokale tumorcontrole bestaat dan na MST. De kans op een locoregionaal recidief na GRM varieert sterk in de verschillende (retrospectieve) literatuurseries afhankelijk van de T- en N-status.<sup>94-97</sup> Een belangrijk criterium voor het bepalen van die kans is het aantal okselkliermetastasen. In twee prospectieve studies was de kans op een locoregionaal recidief, 10 jaar na GRM en adjuvante chemotherapie circa 15% voor patiënten met 1-3 okselkliermetastasen en circa 30% voor patiënten met meer dan 3 okselkliermetastasen.<sup>96,97</sup>

Het doel van postoperatieve radiotherapie is om bij patiënten met een grote kans op locoregionaal recidief die kans te doen verminderen. Er is dan ook een winst in overleving te verwachten.<sup>95,98,99</sup> De meta-analyse van Peto et al naar het effect van postoperatieve radiotherapie toont een significante afname van het optreden van een locoregionaal recidief met 2/3. Er werd echter, vooralsnog, geen relevant significant effect op de overleving gevonden.<sup>45</sup> Er was oversterfte aan cardiale oorzaken in de groep van bestraalde patiënten. Er dient echter op gewezen te worden dat deze meta-analyse studies bevat uit de tijd dat radiotherapieapparatuur en -technieken gebruikt werden waarbij hoge doses op longen en hart gegeven werden. Een meer recente meta-analyse toont aan dat postoperatieve bestraling bij high-risk patiënten wel leidt tot een overlevingsvoordeel.<sup>100</sup>

Een Canadese en twee Deense trials tonen aan dat postoperatieve radiotherapie, toegevoegd aan GRM en adjuvante chemotherapie bij stadium II en III mammacarcinoom een significante vermindering van lokale recidivering tot gevolg heeft.<sup>95,98,98</sup> In de twee Deense trials werd ook een significante verbetering van de overleving gevonden.<sup>98,99</sup> In deze 3 studies werd geen cardiale oversterfte in de bestraalde groep geconstateerd.<sup>95,101</sup> Het is echter de vraag, of de resultaten uit deze studies aanleiding moeten zijn om alle stadium II

en III patiënten voortaan te bestralen. In de niet-bestraalde groepen van de twee Deense studies werd na 12 jaar follow-up in circa 30% een locoregionaal recidief geconstateerd. Dit suggereert dat de chirurgische behandeling in veel gevallen ontoereikend is geweest. In Denemarken werden geen okselklierdissecties verricht, zoals gebruikelijk is in Nederland, maar werden 'samplings' van 'level' I en II gedaan. Echter, anderen rapporteren dat na adequate okselklierdissecties (in het kader van de GRM) en adjuvante medicamenteuze therapie bij subgroepen, toch een grote kans bestaat op een locoregionaal recidief nadat postoperatief niet is bestraald.<sup>95-97,102</sup> Het is niet duidelijk of de oksel- en parasternale regio's een inherent onderdeel van de postoperatieve radiotherapie moeten vormen.<sup>103</sup> Deze gebieden werden routinematig bestraald in recente fase-III studies waarin de klinische relevantie van postoperatieve bestraling aangetoond werd. Dat is een argument om bestraling van deze kliergebieden als standaard op te nemen. De kans op het manifest worden van recidief tumor in deze gebieden is echter zo klein, dat bestraling hiervan mogelijk overbehandeling is.<sup>103</sup> Extranodale groei (of kapseldoorgroei) wordt als prognostisch ongunstig beschouwd voor locoregionale controle bij veel solide tumoren. Er zijn echter onvoldoende literatuurgegevens beschikbaar op grond waarvan kan worden geconcludeerd dat dit als onafhankelijk criterium kan worden gehanteerd als indicatie voor postoperatieve bestraling bij het mammacarcinoom.<sup>103</sup> Op grond van literatuurgegevens lijkt de kans op een lokaal recidief bij T3 tumoren zo groot te zijn dat postoperatieve (na GRM) bestraling overwogen moet worden.<sup>95,97-99,103</sup> Uiteraard is tumoruitbreiding in een chirurgisch snijvlak een indicatie voor postoperatieve radiotherapie. Er zijn geen literatuurgegevens over de klinische betekenis van de wijdte van de tumorvrije marge en de kans op een lokaal recidief.

In een review van Huang et al. wordt aangegeven dat bestraling (zowel na sparende als na ablatieve behandeling) toegediend langer dan 8 weken na chirurgie (na 5 jaar follow-up) leidt tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief (OR 1,6). Radiotherapie na adjuvante chemotherapie leidt ook tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief (OR 2,2).<sup>104</sup>

### Conclusie

Niveau 1	<p>Postoperatieve locoregionale bestraling vermindert de kans op een locoregionaal recidief met tweederde en leidt tot een verbeterde overlevingskans.</p> <p>A1 <i>EBCTCG,<sup>45</sup> Whelan<sup>100</sup></i>  A2 <i>Ragaz,<sup>95</sup> Overgaard<sup>98,99</sup></i></p>
Niveau 1	<p>Patiënten met grote tumoren (&gt; 5 cm) en/of uitgebreide lymfkliermetastasering hebben, ook na radicale chirurgie en systemische therapie, een verhoogde kans op een loco/regionaal recidief.</p> <p>A2 <i>Ragaz,<sup>95</sup> Overgaard<sup>98,99</sup></i>  C <i>Recht,<sup>96,103</sup> Jager,<sup>97</sup> Catz<sup>102</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Uitstel (zowel na sparende als na ablatieve behandeling) van bestraling langer dan 8 weken na chirurgie leidt tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief (OR 1,6). Dit geldt ook indien dit uitstel het gevolg is van voorafgaand gegeven</p>



	adjuvante chemotherapie (OR 2,2)
C	Huang <sup>104</sup>

### Overige overwegingen

Voor het vaststellen van de indicatie tot bestraling is het noodzakelijk dat alle bovengenoemde kenmerken van de tumor bekend zijn en worden besproken in de (multidisciplinaire) oncologiebespreking. De te hanteren criteria voor bestraling (op hoofdlijnen) moeten erkend en goed reproduceerbaar zijn; hierbij zijn gegevens over de mate van radicaliteit van de chirurgische ingreep en de pathologische T- en N-status van de tumor (volgens UICC 2002; zie bijlage 1) van essentieel belang.

### Advies

Indicaties voor bestraling van de thoraxwand na gemodificeerde radicale mastectomie (GRM):

- een tumor positief resectievlak van de primaire tumor, irradicaliteit
- cT<sub>4</sub>
- ingroei in musculus pectoralis door de primaire tumor
- pT<sub>3</sub>: bestraling moet zeker worden overwogen

Indicaties voor locoregionale postoperatieve bestraling (zowel na MST of GRM):

- ≥ pN2
- okseltop tumorpositief

Dosis:

45-50 Gy in 5 weken als electieve dosis en bij (macroscopische) resttumor 60-70 Gy in 6 tot 7 weken of equivalente doses.

### Voorlichting en communicatie

Aan de patiënte moet uitgelegd worden waarom zij in aanmerking komt voor deze behandeling en wat de voor- en nadelen zijn.

#### 1.2.6. Primaire en secundaire mamma reconstructie

##### Inleiding

Sinds 25 jaar zijn de mogelijkheden voor een mamma reconstructie verbeterd dankzij de ontwikkelingen van chirurgische en prothetische technieken en in aantal toegenomen.<sup>105</sup> Mamma reconstructie ondersteunt het herstel van de patiënte in grote mate doordat het de psychologische, de sociale en de seksuele morbiditeit welke geassocieerd zijn met het verlies van de mamma doet verminderen.<sup>106-109</sup> Patiënten die een mamma reconstructie hebben ondergaan zijn in het algemeen tevreden met het resultaat en hebben meer zelfvertrouwen, met name in psychosociale zin.<sup>106,108,109</sup> Reconstructie herstelt het gevoel van 'vrouw zijn' en leidt tot een completere lichaamsbeleving omdat het dragen van een externe mammaprothese overbodig wordt.<sup>111,112</sup>

Ondanks deze voordelen is het percentage patiënten dat een mamma reconstructie ondergaat laag: ongeveer 10%.<sup>112</sup> De meest belangrijke oorzaak hiervan is de onwetendheid

bij patiënten over de mogelijkheid voor reconstructie vóórdát zij de mastectomie ondergaan.<sup>105,106,111,113</sup>

#### *Primaire of secundaire mamma-reconstructie?*

Het beste moment van de mamma-reconstructie is niet bekend.<sup>107,114,115</sup> Argumenten die pleiten vóór een directe reconstructie zijn: een sneller herstel, minder kosten, minder morbiditeit en een beter cosmetisch resultaat dan na een secundaire reconstructie. Een argument voor een secundaire reconstructie is dat dan bekend is of postoperatieve radiotherapie geïndiceerd is. Uit studies van geselecteerde patiënten komt naar voren dat patiënten zelf een directe reconstructie boven een secundaire prefereren.<sup>107,116</sup> Ze ervaren dan minder ongemak en voelen zich mentaal beter.<sup>107,117,118</sup> Omdat het leven zonder borst hen bespaard wordt, zijn ze meer tevreden met het uiteindelijk resultaat in vergelijking tot patiënten die een secundaire reconstructie hebben gehad.<sup>119,120</sup>

#### *Conclusie*

Niveau 3	In een beschrijvend onderzoek is aangetoond dat vrouwen die direct aansluitend aan de mastectomie een mamma-reconstructie ondergaan meer tevreden zijn met het esthetisch resultaat en een groter psychosociaal welbevinden tonen dan vrouwen die secundair een reconstructie ondergaan.  C Al-Ghazal, <sup>107</sup> Stevens, <sup>117</sup> Kroll <sup>120</sup>
----------	--

#### *Mamma-reconstructie en lokaal recidief*

Het is op grond van de beschikbare literatuur niet duidelijk of de incidentie van lokaal recidief gerelateerd is aan het moment van reconstructie (primair versus secundair).<sup>121,122</sup> Mamma-reconstructie gaat gepaard met een acceptabele morbiditeit en beïnvloedt de detectie en nabehandeling van een recidief niet.<sup>108,121,123-125</sup> De ontwikkeling van de oncologisch veilige borstsparende operaties en de verbeterde cosmetische resultaten leidden tot de opkomst van huidsparende mastectomietechnieken. Het sparen van huid vergemakkelijkt de mamma-reconstructie doordat de huid envelop intact blijft en de inframammaire plooi beter kan worden hersteld. Het maken van een postmastectomie mammogram van de gereconstrueerde neomamma is niet zinvol en geeft zelfs verwarring als er enige vetnecrose aanwezig is.<sup>126</sup> Op grond van beschrijvende studies wordt geconcludeerd dat de kans op een lokaal of systemisch recidief bij een huidsparende mastectomie gevolgd door een directe reconstructie gelijk is aan die van een behandeling door middel van een conventionele mastectomie zonder reconstructie.<sup>108,119,121,124</sup>

#### *Conclusie*

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen dat primaire danwel secundaire mamma-reconstructie een hoger risico op recidief mamma-carcinoom geeft.  C Kroll, <sup>121</sup> Johnson, <sup>122</sup> Georgiade <sup>124</sup>
----------	--

Niveau 3	Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat een huidsparende mastectomie gevolgd door een directe reconstructie leidt tot een verhoogde kans op een lokaal of systemisch recidief van het mamma-carcinoom.
----------	---

C	<i>Kroll</i> <sup>119,121</sup>
---	---------------------------------

#### *Wel of geen autologe reconstructie?*

De keuze tussen sub-pectorale geplaatste prothesen en autoloog weefsel bij een reconstructie is afhankelijk van de kwaliteit en vascularisatie van de overliggende huid overgebleven na de behandeling van het mammacarcinoom, de ervaring van de chirurg en de voorkeur en verwachting van de patiënte. Wanneer de huid van onvoldoende kwaliteit is zal er huid moeten worden toegevoegd om genoeg volume te kunnen verkrijgen. In dat geval zal eerder gekozen worden voor het gebruik van eigen weefsel. De mate van tevredenheid van de patiënte is op termijn groter met de autologe methode dan met de prothese methode, ook al geeft deze eerste methode vaak meer littekens en een aanvankelijk grotere morbiditeit.<sup>127,128</sup> De structuur van eigen weefsel is superieur boven lichaamsvreemd. Overigens valt het op dat patiënten doorgaans tevreden zijn met het resultaat van wat voor reconstructie dan ook, zolang ze zelf achter hun beslissing staan.<sup>109</sup>

#### *Siliconen prothesen*

Sinds 1962 worden siliconen mammaprothesen gebruikt voor cosmetische en reconstructieve chirurgie. Deze prothesen zijn onderwerp van discussie geweest, zowel wat betreft mogelijke systemische, als lokale complicaties. De lokale complicaties na siliconen implantatie zoals kapselcontractuur en wondinfectie zijn van belang bij de keuze voor een methode van mamma-reconstructie. Deze kans op complicaties neemt toe ten gevolge van roken, obesitas en leeftijd ten tijde van implantatie.<sup>127,129</sup> Recent werd gerapporteerd dat er geen causale relatie geconstateerd kon worden tussen geïmplanteerde siliconen en de aan siliconen geweten systemische klachten.<sup>130,131</sup>

#### *Conclusie*

Niveau 3	Er is geen causale relatie tussen geïmplanteerde siliconen en het optreden van systemische syndromen.  C <i>Noone</i> , <sup>130</sup> <i>Nyren</i> <sup>131</sup>
----------	--

#### *Mamma-reconstructie en radiotherapie*

Complicaties na mamma-reconstructie met een sub-pectorale geplaatste prothese ontstaan vaker bij bestraalde patiënten dan bij niet bestraalde patiënten.<sup>116,132,133</sup> Postoperatieve radiotherapie kan echter ook het cosmetisch resultaat van een directe reconstructie, verricht met behulp van autoloog weefsel, negatief beïnvloeden.<sup>134,135</sup> Bij vrouwen bij wie preoperatief al een grote kans bestaat dat postoperatieve radiotherapie nodig zal zijn, moet de grotere kans op complicaties meegenomen worden in de beslissing primaire reconstructie toe te passen. Patiënten moeten hieromtrent worden geïnformeerd. De verhoogde kans op complicaties is geen reden om uit voorzorg de prothese te verwijderen wanneer radiotherapie van de thoraxwand moet worden gegeven.<sup>132,136</sup> Soms kan een eventueel optredende kapselcontractuur gecorrigeerd worden door een kapsulotomie en noodzaak dit niet direct tot het verwijderen van de prothese.

#### *Conclusie*

Niveau 3	Radiotherapie geeft significant meer complicaties bij een mamma-reconstructie.
----------	--

**Advies**

- Patiënten die een mamma-amputatie moeten ondergaan dienen tevoren geïnformeerd te worden omtrent de mogelijkheden van mamma-reconstructie.
- Mamma-reconstructie dient overwogen te worden bij elke patiënte met een primair mamma-carcinoom die niet-sparend geopereerd wordt.
- Het direct uitvoeren van de mamma-reconstructie verdient een lichte voorkeur.
- Uitstel van mamma-reconstructie moet overwogen worden indien de kans groot is dat radiotherapie geïndiceerd zal zijn.

**Voorlichting en communicatie**

Met de patiënte worden de mogelijkheden van een borstreconstructie besproken voordat de niet-borstsparende ingreep plaatsvindt. De patiënte wordt dan ook geïnformeerd over het feit dat aan de andere borst een corrigerende ingreep plaats kan vinden. Bij vrouwen bij wie pre-operatief een grote kans bestaat dat postoperatieve radiotherapie nodig zal zijn, moet deze grotere kans op complicaties meegenomen worden in de beslissing om wel of geen (primaire of secundaire) reconstructie toe te passen.

**1.3. Diagnostiek en behandeling van de regionale klierstations****Inleiding**

Behandeling van de okselklieren heeft als doel:

- een optimale regionale tumorcontrole;
- een verbeterde overleving;
- het verkrijgen van prognostische informatie.

Deze doelen worden optimaal bereikt door een complete okselklierdissectie (= OKD). De OKD kan echter aanleiding geven tot morbiditeit, waarbij pijnklachten, dysesthesie, functiebeperking van het schoudergewricht en lymfoedeem van de arm de ernstigste zijn. Het is duidelijk dat een OKD bij een negatieve okselklierstatus geen toegevoegde waarde heeft en uitsluitend kan leiden tot morbiditeit. Daarom is er gezocht naar alternatieve mogelijkheden voor de OKD. Niet-invasieve methoden blijken niet betrouwbaar om de okselklierstatus te voorspellen. Als alternatief worden toegepast:

- de schildwachtklier (SWK) procedure. Doel van deze procedure is met een weinig belastende ingreep patiënten te selecteren met oksellymfkliermetastasen, zodat OKD selectief kan worden uitgevoerd;
- primaire radiotherapie van de oksel;
- wait-and-see. Voor deze optie kan worden gekozen indien de kans op lymfkliermetastasen minder dan 5% is. Dit percentage is gebaseerd op de geaccepteerde fout-negativiteit van de SWK-procedure.

**1.3.1. De okselklierdissectie**

Tot voor kort was de OKD een inherent onderdeel van de behandeling van T1-2 N0-1 mamma-carcinoom. Door dissectie van vetweefsel met klieren van niveau I en II wordt een recidiefpercentage van minder dan 3% bereikt.<sup>137</sup> Dat percentage stijgt als alleen sampling wordt toegepast. Indien minder dan 5 klieren zijn onderzocht variëren de axillaire recidiefpercentages van 5-21% en bij meer dan 5 klieren van 3-5%.<sup>138,139</sup> Het belang van een

adequate okselklierdissectie (vergeleken met 'sampling') is hiermee duidelijk aangetoond. Op grond van de resultaten van een meta-analyse mag van een dergelijke behandeling ook een (beperkte) winst in overleving worden verwacht.<sup>140</sup>

De status van de niveau I en II klieren verschaft belangrijke prognostische informatie. Omdat er zeer zelden uitsluitend metastasen op niveau III (mediaal van de musculus pectoralis minor) voorkomen (< 0,4%)<sup>141</sup> en dissectie van niveau III relatief vaak tot complicaties leidt,<sup>142</sup> is routine dissectie van dit niveau als staging niet geïndiceerd. De voor de prognose quoad vitam belangrijke parameters zijn de okselklierstatus (positief of negatief), het aantal positieve klieren (1-3, 4 of meer), en de okseltop.<sup>143</sup> Dit heeft zijn weerslag gekregen in de nieuwe UICC TNM classificatie, die medio 2002 gepubliceerd is. In tegenstelling tot de voorgaande versie van de TNM classificatie (1997) worden hierin aparte postoperatieve N-classificaties gedefinieerd voor 1-3 positieve klieren, 4-9 positieve klieren, 10 of meer positieve klieren, positieve okseltop en parasternale en supraclaviculaire kliermetastasen (zie bijlage 1). Deze informatie wordt gebruikt voor de indicatiestelling tot postoperatieve therapie. Risicofactor voor locoregionale recidivering is de hoeveelheid tumor, uitgedrukt in pN2, pN3 (UICC 2002) voorheen pN1bii, pN2 en/of een positieve okseltop (UICC 1997). In die situaties is er een indicatie voor postoperatieve radiotherapie.

Een positieve okseltop plaatst patiënten in een prognostisch ongunstige groep, vergelijkbaar met die bij lokaal uitgebreide ziekte.<sup>144</sup> Tot voor kort werd daarom in een aantal klinieken bij klinische verdenking op okselkliermetastasen en bij T3 tumoren een subclaviculaire stadiëringslymfklierbiopsie verricht. Patiënten met een positieve subclaviculaire lymfklier werden primair bestraald, vooral om de combinatie van okselchirurgie en radiotherapie, die in een hoog percentage leidt tot lymfoedeem van de arm, te voorkomen. Deze stadiëringsmethode is vrijwel geheel verlaten nu met intensieve combinatietherapie bij deze patiënten betere lokale controle en mogelijk betere overleving kan worden verkregen (zie hoofdstuk lokaal uitgebreide ziekte).

De OKD kan morbiditeit geven. De exacte incidentie van de verschillende complicaties is niet duidelijk, omdat deze na lange tijd kunnen optreden, soms een subjectief, moeilijk meetbaar karakter hebben en omdat er weinig prospectief systematisch onderzoek naar verricht is. Verschillende studies vermelden een frequentie van tenminste 16% voor elk van de meest voorkomende klachten, namelijk bewegingsbeperking van de schouder, krachtsverlies, sensibiliteitsstoornissen (inclusief neuropathische pijn ten gevolge van beschadiging van de nervus intercostobrachialis) en lymfoedeem van de arm.<sup>145-148</sup>

Bij vrouwen met een mammacarcinoom dat bij bevolkingsonderzoek ontdekt wordt, is de lymfklierstatus in ongeveer 70% negatief. Dat is een van de redenen om te zoeken naar methoden om de OKD te voorkómen of selectief toe te passen.

### **1.3.2. De Schildwachtklier procedure**

De SWK-procedure is een in Nederland geaccepteerde methode voor okselstadiëring. De methode is in verschillende fase I- en II-studies getoetst. De verschillende studies tonen dat met de nodige ervaring in meer dan 90% van de gevallen een SWK gevonden kan worden en dat de betrouwbaarheid wat de voorspelling van de okselklierstatus betreft, gemiddeld 95% (range 84-100%) is.<sup>149</sup> De series verschillen in patiëntselecties, technische methoden en histologische bewerking van de SWK. Een recente fase III studie heeft aangetoond dat de SWK biopsie bij T1-tumoren een veilig alternatief is voor het OKD.<sup>150</sup> Ook in meerdere niet gerandomiseerde studies waar T2-tumoren waren geïnccludeerd lijkt de SWK biopsie een

veilig alternatief voor een OKD.<sup>151-153</sup> De beste resultaten worden verkregen indien er gebruik wordt gemaakt van de combinatie preoperatieve lymfoscintigrafie met radiocolloïd, en peroperatieve injectie met Patent Blue. De SWK kan dan gezocht worden met behulp van een probe en op geleide van blauwgekleurde aanvoerende lymfvaten.

Er is een aantal contra-indicaties voor de SWK-procedure:

- voor maligniteit verdachte/aangetoonde okselklieren;
- > T2;
- multipole tumorhaarden;
- recente chirurgie in oksel;
- status na grote tumorexcisie, vooral indien in okseluitloper.

N.B. Een beperkte diagnostische excisiebiopsie vormt geen contra-indicatie.

De SWK-procedure is uitgebreid getest bij patiënten met een aangetoond infiltrerend mammacarcinoom met een klinisch-negatieve oksel. Het kan nuttig zijn om patiënten voor de SWK-procedure te selecteren door okselstadiëring met behulp van echografie van de oksel en echogeleide cytologische puncties.<sup>154</sup> Het aantal SWK procedures kan hierdoor worden beperkt.<sup>155</sup> Ervaring met de SWK procedure bij tumoren groter dan 5 cm is gering en het te behalen voordeel is beperkt.<sup>153</sup> De betrouwbaarheid is ook minder indien door recente chirurgie in het tumorgebied of de oksel de lymfafvoer (mogelijk) is verstoord. Er zijn geen literatuurgegevens over de mogelijke bijwerkingen van radiocolloïd en Patent Blue toegediend in het kader van de SWK-procedure bij zwangere patiënten of lacterende patiënten. De ervaring leert dat de risico's bij gebruik van colloïd zeer laag zijn. Gezien het minimale transport vanuit de injectieplaats en het gedrag van de tracer zal passage via de placenta nihil zijn. Anafylactische reacties zijn beschreven na toediening van Patent Blue,<sup>156</sup> gebruik daarvan wordt daarom ontraden bij zwangerschap. De SWK-procedure heeft geleid tot een aantal specifieke vragen, waarvan sommige alleen door onderzoek in omvangrijke patiëntenseries met lange follow-up opgelost kunnen worden. Zolang deze vragen niet beantwoord zijn dient het beleid gebaseerd te zijn op gezond verstand:

- De parasternale SWK. In bijna 20% van de gevallen wordt scintigrafisch parasternale afvoer gevonden, indien het radiocolloïd intra-of peritumoraal geïnjecteerd wordt.<sup>157</sup> In oude series waarbij de chirurgie werd uitgebreid met een parasternale lymfklierdissectie werd bij bijna 10% uitsluitend metastasering in deze klieren gevonden, vooral bij mediaal gelegen tumoren groter dan 2 cm.<sup>158,159</sup> Voor het routinematig verwijderen van parasternale lymfklieren wordt in de literatuur geen eenduidig advies gegeven.<sup>160-162</sup> In individuele gevallen kan toch besloten worden tot biopsie van deze schildwachtklieren. Mochten metastasen aangetoond zijn dan is parasternale bestraling en het geven van adjuvante therapie te overwegen.
- Injectietechniek. Sinds de introductie van de SWK biopsie wordt in Nederland gebruik gemaakt van peri- en intratumorale injecties.<sup>163,164</sup> Deze volgen het meest de fysiologische drainage van de mamma en zijn met name van belang bij dieper gelegen tumoren en als de aandacht uitgaat naar extra-axillaire SWK's.<sup>160,165</sup> Als de interesse alleen uitgaat naar de axillaire lymfklieren lijken oppervlakkige injecties een acceptabel alternatief.<sup>150,162,166,167</sup>
- Kwaliteitstoetsing. Het chirurgische deel van de SWK-procedure kan geleerd worden onder leiding van een chirurg met ervaring in deze techniek.<sup>168</sup> Het is verstandig de

betrouwbaarheid van de procedure in elk instituut aan te tonen in een serie met confirmatie OKD; een minimum van 20 lijkt vereist.<sup>169</sup> Indien de betrouwbaarheid van deze procedure 95% of meer is, mag een lege artis uitgevoerde SWK-procedure bij juist geselecteerde patiënten als standaard worden gezien. Hoewel de procedure in Nederland is geaccepteerd als stadiëringsmethode, is er geen serie met lange follow-upgegevens (> 5 jaar) waaruit eventuele risico's blijken. Inmiddels zijn er meerdere studies met langere follow up.<sup>150,152,170</sup> Deze studies omvatten 505 patiënten met een mediane follow up van 43 maanden waarbij 1 axillair recidief is opgetreden. Een nauwkeurige prospectieve registratie van de SWK-procedure, bij voorkeur landelijk, is de enige methode om risico's te kunnen evalueren (zie hoofdstuk 8).

- Een belangrijke vraag die na histologisch onderzoek van de SWK's moet worden beantwoord is: is er een indicatie voor verdere behandeling van de oksel indien een micrometastase wordt aangetroffen?<sup>171</sup> In 40-60% blijkt de SWK de enige positieve klier.<sup>172</sup> De kans op meer positieve klieren in de oksel blijkt gerelateerd aan een aantal factoren: de hoeveelheid tumor in de SWK,<sup>172-176</sup> grootte<sup>173,176,177</sup> en maligniteitsgraad<sup>176,178</sup> van de primaire tumor en invasie in lymfvaten.<sup>176,177</sup>
- Uit een recente review blijkt dat, indien middels singleslice HE onderzoek van de SWK geen metastase wordt gevonden, de kans op het vinden van micrometastasen door multislicing en IHC 10-20% is.<sup>179</sup> In 18% van deze groep, i.e. 1-2% van de totale patiëntenpopulatie, wordt dan in andere klieren tumor aangetroffen. Vooralsnog is er geen evidence dat micrometastasen een prognostisch toegevoegde waarde hebben voor overleving. In twee multicenter studies (IBCSG 23-01 en ACOSOG Z0011) wordt de impact onderzocht van het achterwege laten van een OKD, bij aangetoonde (micro)metastasen in de SWK, op de overleving. Op grond van de genoemde lage percentages dient het routinematig histologisch onderzoek van de SWK gericht te zijn op de detectie van macrometastasen. Hiertoe voldoet het histologisch bewerkingsprotocol, zoals beschreven in bijlage 2, Addendum pathologie. Wanneer toch een micrometastase in de SWK wordt aangetroffen bij een invasief mammacarcinoom > 5 mm, dan is additionele behandeling van de oksel wel geïndiceerd.
- De bewerking van de SWK. Bewerkingstechnieken variëren in de verschillende literatuurieseries. Technieken moeten erop gericht zijn de SWK-status betrouwbaar, controleerbaar, algemeen toepasbaar en kosteneffectief vast te stellen. Of er een plaats is voor vriescoupeonderzoek hangt af van de lokale situatie. Met fout-negatieve uitslagen in 10% tot 20% van de gevallen dient rekening gehouden te worden; dit is het gevolg van ontdekken van kleine metastasen in sprongseries en immunokleuringen, technieken die niet gemakkelijk op vriescoupes kunnen worden toegepast. Er is geen inzicht over de kosteneffectiviteit van vriescoupeonderzoek van de SWK. Er is een op pragmatiek gebaseerd protocol voor de bewerking van de SWK (zie bijlage 2). Over de plaats van 'Polymerase Chain Reaction' (PCR)-technologie bij de detectie van metastasen bestaat vooralsnog geen duidelijkheid.

Als behandeling van de oksel geïndiceerd is, kan deze ook bestaan uit primaire radiotherapie. In een aantal niet-gerandomiseerde series,<sup>180,181</sup> en drie gerandomiseerde studies<sup>182-184</sup> blijkt primaire radiotherapie bij een klinisch-negatieve oksel tot lage recidiefpercentages te leiden, vergelijkbaar met die na OKD. Of dat ook geldt voor bestraling

van de oksel bij een tumorpositieve SWK is aannemelijk, maar niet in gerandomiseerd onderzoek bevestigd. Bijwerkingen, met name schouderfunctiebeperking en lymfoedeem van de arm treden op in een percentage dat kleiner lijkt dan dat na OKD;<sup>185</sup> gerandomiseerd onderzoek ontbreekt echter. Voor deze vorm van behandeling kan gekozen worden indien het kennen van de okselstatus geen invloed heeft op de verdere beleidskeuzes.

Tot achterwege laten van de okselbehandeling kan besloten worden indien de kans op lymfkliermetastasen aldaar kleiner dan 5% is, indien wel een OKD gedaan zou worden. Die kans is gerelateerd aan pT, angio-invasie en histologische tumorgraad.<sup>186</sup> Minder dan 5% metastasen wordt gevonden bij puur DCIS, DCIS met een enkel focus met micro-invasie (< 2mm) mits angio-invasie ontbreekt,<sup>187</sup> graad I-tumoren kleiner dan 0,5 cm en tubulaire carcinomen kleiner dan 1 cm<sup>188</sup> mits angio-invasie ontbreekt. Als in deze situaties toch een SWK-procedure is verricht en in de SWK een micrometastase is gevonden, hoeft de oksel verder niet behandeld te worden.

### Conclusies

Niveau 3	Een complete okselklierdissectie bij patiënten met lymfkliermetastasen draagt bij aan een betere locoregionale controle.  <i>B Blichert-Toft<sup>139</sup></i>
----------	--

Niveau 1	Een complete okselklierdissectie draagt bij aan een verbeterde overlevingskans.  <i>A1 Orr<sup>140</sup></i>
----------	--

Niveau 3	In ervaren handen kan door middel van een schildwachtklier procedure met een betrouwbaarheid van tenminste 95% de okselklierstatus worden vastgesteld bij mammacarcinoom met een klinisch negatieve oksel.  <i>A2 Giuliano<sup>189</sup></i> <i>C Borgstein<sup>190</sup></i>
----------	--

Niveau 1	De kans op metastasen in overige lymfklieren van de oksel bij een positieve SWK is ca. 50% bij aangetoonde macrometastasering en ca. 20% bij aangetoonde micrometastasering.  <i>A1 Cserni<sup>179</sup></i>
----------	--

### Advies

- Indien een sensitiviteit van 95% haalbaar is, dient - als er geen contraïndicaties zijn - de oksel gestadieerd te worden door middel van een SWK-procedure.
- Contraïndicaties voor SWK zijn:
  - 1) voor maligniteit verdachte/aangetoonde okselklieren
  - 2) tumoren >T2
  - 3) multipole tumorhaarden
  - 4) mogelijk verstoorde lymfafloed door recente okselchirurgie of een grote biopsieholte na tumorexcisie.



- Indien een SWK-procedure niet mogelijk is, dient een complete okselklierdissectie van niveau I en II uitgevoerd te worden.
- Bij elke vorm van kliermetastasering bij pT1a of hoger invasief mammacarcinoom (behoudens alleen immunohistochemisch geïdentificeerde solitaire aankleurende cellen) in een SWK, is behandeling van de oksel geïndiceerd.
- Primaire radiotherapie kan als behandeling van de oksel overwogen worden bij een klinisch negatieve oksel, indien de kans op kliermetastasen > 5% is en het kennen van de okselklierstatus geen invloed heeft op de beleidskeuzen.

### **Voorlichting en communicatie**

De patiënt aan wie een okselklierdissectie wordt voorgesteld, moet voorbereid worden op mogelijke complicaties op korte en langere termijn: bewegingsbeperking, krachtsverlies, neuropathische pijn, sensibiliteitsstoornissen en lymfoedeem van de arm. Indien de SWK-procedure tot de mogelijkheden behoort, dient verminderd risico op complicaties vermeld te worden. Indien het niet mogelijk is de SWK-procedure lege artis uit te voeren en er geen aanwijzingen zijn voor metastasering in de oksel, dient de patiënte aangeboden te worden zich elders te laten behandelen.

### **1.3.3. Okselkliermetastasering zonder aangetoonde primaire mammatumor**

Door verbeterde beeldvormingstechnieken is dit een zeldzame situatie geworden. Met behulp van MRI kan in ongeveer 70% van de gevallen de primaire mammatumor worden opgespoord.<sup>191</sup> Indien er ook na MRI onderzoek geen primaire tumor gevonden wordt, kan een mammacarcinoom waarschijnlijk worden geacht indien passend bij leeftijd, klinische presentatie als geïsoleerde lymfklierzwellings, en bij een histologisch bevestigd adenocarcinoom. Positieve immunohistochemische hormoonreceptorkleuringen kunnen een steun zijn voor de diagnose.

Als de ipsilaterale mamma niet behandeld wordt, wordt er in de follow-up bij ongeveer 50% tumor symptomatisch.<sup>192</sup> In GRM preparaten van de ipsilaterale mamma wordt in ongeveer 70% van de gevallen carcinoom gevonden.<sup>193</sup> Behandeling van de ipsilaterale mamma wordt op basis van deze getallen geadviseerd. Primaire radiotherapie kan een alternatief zijn voor chirurgie; in een serie van 54 patiënten werd na 8 jaar follow-up bij 9 (12%) een recidief gevonden, dat bij allen behandeld kon worden door salvage mastectomie.<sup>193</sup>

De prognose van deze patiënten is vergelijkbaar als bij stadium II N+ patiënten, en daarom kunnen dezelfde indicaties voor adjuvante systemische en postoperatieve radiotherapie gebruikt worden<sup>193</sup> (zie hoofdstuk II).

### **1.4. Fysiotherapie**

Na een mastectomie of mammasparende behandeling met okselklierdissectie bestaat een verhoogde kans op het ontstaan van stoornissen in het bewegingsapparaat.<sup>194-196</sup> De sentinel node procedure geeft vrijwel geen stoornissen in het bewegingsapparaat.<sup>197,198</sup> Adjuvante radiotherapie vergroot de kans op bewegingsbeperking van de schouder en lymfoedeem.<sup>198-203</sup> Sommige auteurs geven aan, dat vooral radiotherapie van de axilla ernstige bewegingsbeperking kan veroorzaken.<sup>197,204</sup> Sporadisch treedt stenose van de a. subclavia op, evenals brachialisneuralgie door fibrose rond de plexus brachialis bij subclaviculaire radiotherapie.<sup>205,206</sup> Neurogene pijn (plexus brachialis neuralgie, intercostaal neuralgie) wordt in 13-68% van de patiënten geregistreerd na okselklierdissectie en radiotherapie en wordt

vaak onderkend,<sup>196,200,203-208</sup> hoewel dit niet in alle studies gevonden werd.<sup>195,209</sup> Beperking van mobiliteit en spierkracht hebben een negatief effect op neurogene pijn.<sup>205,210</sup>

Fysiotherapeutische interventie kan een positief effect hebben op het herstel van de mobiliteit en de functionaliteit van het schoudergewricht.<sup>195,211,212</sup> Vroeg starten van intensieve oefentherapie (dat wil zeggen: in de eerste postoperatieve week) heeft een ongunstig effect op het wonddrainagevolume en de wonddrainageduur,<sup>213-215</sup> hoewel dat niet in alle studies gevonden werd.<sup>216</sup> Daarenboven lijkt late start van intensieve oefentherapie geen nadelig effect te hebben op de schouderfunctie in de follow-up van drie tot zes maanden postoperatief.<sup>199,217-221</sup>

Fysiotherapeutische interventie in de direct postoperatieve fase bestaat uit voorlichting en bewegingsinstructie. De voorlichting bestaat uit adviezen aangaande belasting en belastbaarheid, voorkomen van bewegingsangst, het belang van fysieke activiteit en, in het geval van okselklierdissectie preventie van schouderfunctiebeperking en lymfoedeem. Voor de behandelingsadviezen ten aanzien van lymfoedeem wordt verwezen naar de CBO-richtlijn lymfoedeem.<sup>222</sup> De bewegingsinstructie is gericht op functieherstel van de schouder door een in de postklinische fase zelfstandig uit te voeren oefenprogramma. Mobiliteit van het schoudergewricht is hierbij wenselijk voor ADL-handelingen en de uitgangspositie tijdens de radiotherapeutische behandeling. Intensieve oefentherapie wordt geadviseerd indien er een bewegingsbeperking van de schouder en/of pijn aanwezig is.

#### Conclusies

Niveau 2	Fysiotherapeutische interventie in de eerste maanden na okselklierdissectie kan effectief zijn.  <i>B</i> <i>Box,</i> <sup>195</sup> <i>Le Vu,</i> <sup>210</sup> <i>Wingate</i> <sup>211,212</sup>
Niveau 2	Start van fysiotherapie na de vijfde tot zevende dag postoperatief heeft een gunstig effect op wonddrainagevolume en wonddrainageduur in vergelijking met start na de eerste tot tweede dag postoperatief na okselklierdissectie.  <i>A2</i> <i>Schultz</i> <sup>215</sup> <i>B</i> <i>Schinkelshoek,</i> <sup>213</sup> <i>Petrek</i> <sup>214</sup>
Niveau 1	Start van fysiotherapie na de vijfde tot zevende dag postoperatief heeft geen nadelige effecten voor de functie van het schoudergewricht.  <i>A2</i> <i>Lotze,</i> <sup>218</sup> <i>Dawson</i> <sup>221</sup> <i>B</i> <i>Jansen</i> <sup>220</sup> <i>C</i> <i>Flew,</i> <sup>217</sup> <i>van der Horst</i> <sup>219</sup>
Niveau 1	Radiotherapie en okselklierdissectie hebben een negatief effect op de functie van de schouder.  <i>A2</i> <i>Chetty,</i> <sup>197</sup> <i>Whelan</i> <sup>203</sup> <i>B</i> <i>Hojris,</i> <sup>201</sup> <i>Haid</i> <sup>202</sup> <i>C</i> <i>Tengrup</i> <sup>200</sup>

	Okselklierdissectie en radiotherapie kunnen aanleiding geven tot plexus brachialis neuralgie.	
Niveau 1	A1	<i>Jung</i> <sup>205</sup>
	A2	<i>Whelan</i> <sup>203</sup>
	B	<i>Haid</i> , <sup>202</sup> <i>Le Vu</i> <sup>210</sup>
	C	<i>Tengrup</i> , <sup>200</sup> <i>Johansson</i> , <sup>204</sup> <i>Rubin</i> <sup>206</sup>

#### *Overige overwegingen*

Als gevolg van de korter wordende klinische fase na okselklierdissectie zal de fysiotherapeutische interventie veelal niet in de klinische fase worden afgerond. Een overdracht tussen intramurale en extramurale fysiotherapeuten voor het starten, dan wel continueren van oefentherapie is wenselijk; in het bijzonder controle op schouderfunctie en ontstaan van lymfoedeem zou geprotocolleerd vastgelegd moeten worden.

#### *Advies*

Fysiotherapeutische interventie/consult na okselklierdissectie wordt geadviseerd. In de fase na vijf tot zeven dagen postoperatief dient de fysiotherapeutische interventie gericht te zijn op:

- Voorlichting over preventieve maatregelen ten aanzien van lymfoedeem en adviezen aangaande belasting en belastbaarheid van de arm/schouder;
- Intensieve oefentherapie gericht op functieherstel van het schoudergewricht tot pre-operatief niveau, met in acht neming van de stoornissen op functieniveau

Voor de controle op en de fysiotherapeutische interventie bij lymfoedeem als complicatie van de okselklierdissectie wordt verwezen naar de CBO-richtlijn lymfoedeem (2002).<sup>223</sup>

### **1.5. Mammacarcinoom bij de man**

Ongeveer 1% van alle mammacarcinomen komt voor bij de man. Gepredisponeerd zijn mannen met het syndroom van Klinefelter, dragers van erfelijke aanleg en mannen met een mutatie in androgeen receptoren (partiële androgeen receptor ongevoeligheid). Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan gynaecomastie door andere oorzaken. Bij de man komen dezelfde histologische varianten van het mammacarcinoom voor als bij de vrouw.<sup>223</sup> De behandeling van het mammacarcinoom bij de man is afgeleid van het beleid bij de vrouw.<sup>224</sup> Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van adjuvante systemische therapie bij de man. Adjuvante systemische therapie wordt geadviseerd conform het beleid bij de premenopauzale vrouw ouder dan 35 jaar.<sup>225,226</sup>

#### *Advies*

De behandeling van het mammacarcinoom bij de man is zoals bij de vrouw.

### **1.6. Bestraling tijdens zwangerschap**

#### *Inleiding*

Bestraling van een ongeboren vrucht kan leiden tot een verhoogde kans op misvormingen van organen (3-8 weken), verlaging van het IQ of leiden tot ernstige mentale retardatie (8-15 weken en in mindere mate van 16-25 weken).<sup>227</sup>

Bestraling uitgevoerd tijdens zwangerschap kan ook leiden tot een verhoogde kans op het ontstaan van een maligniteit van de ongeboren vrucht.<sup>227</sup>

#### *Wetenschappelijke onderbouwing*

In het ICRP-84 rapport wordt voor eerstgenoemde bovenstaande bijwerkingen een drempeldosis genoemd van 0,1 Gy (toegediend met een eenmalige dosis en toegediend met een hoog dosistempo).<sup>227</sup>

Na bestraling van de borst of de thoraxwand varieert de maximale dosis ter plaatse van de foetus (bij een referentiedosis van 50 Gy, gefractioneerde bestraling van 5 weken) van 0,03 Gy bij een zwangerschap van 8 weken tot 0,2 Gy (gegeven in een periode van 5 weken) bij een zwangerschapsduur van 24 weken.<sup>228</sup> Door toepassing van de juiste afscherming kan de (fysische) dosis ter plaatse van de ongeboren vrucht met een factor 3 à 4 worden verzwakt.<sup>228</sup> De in het ICRP-84 rapport genoemde drempeldosis wordt derhalve niet overschreden. Locoregionale bestraling (meer dan 2 velden) zal resulteren in een hogere dosis ter plaatse van de ongeboren vrucht. De foetale dosis (referentiedosis 50 Gy) is na een zwangerschap van 8 respectievelijk 24 weken, met 4 cm loodafscherming, 0,02 Gy en circa 0,1 Gy (persoonlijke mededeling PH van der Giessen, 2001). Het is dan ook onwaarschijnlijk dat de kans op het ontstaan van misvormingen van organen na een dergelijke bestraling is verhoogd. Evenmin zal de kans op verlaging van het IQ toenemen. Vanaf de vierde week van de zwangerschap is de kans op het ontstaan van een maligniteit na bestraling in principe vergroot: het risico is 2 à 3 x 5 x 10<sup>-2</sup> per Gy.<sup>227</sup> Deze verhoogde kans wordt gerelateerd aan de algemene kans op het ontstaan van een maligniteit bij kinderen (0-15 jaar) in Nederland van 0,2%.<sup>230</sup> Blijkens de gegevens van het ICRP-84 rapport zijn de kansen dat een kind niet overlijdt aan de gevolgen van een maligniteit (leeftijd 0-19 jaar) bij doses tussen 0 Gy en 0,1 Gy (niet gefractioneerde bestraling) respectievelijk 99,7% en 99,1%. Men veronderstelt dat hier sprake is van een lineair verband.

#### *Conclusies*

Niveau 3	<p>Na toediening van 50 Gy gefractioneerde bestraling van de borst (of de borstwand) is de totale dosis ter plaatse van een ongeboren vrucht (na adequate afschermmaatregelen) tot de 25<sup>e</sup> week van de zwangerschap niet hoger dan de in het ICRP-84 rapport genoemde drempeldosis van 0,1 Gy.</p> <p><i>B ICRP-84<sup>227</sup></i>  <i>C Giessen van der<sup>228</sup></i></p>
----------	--

Niveau 3	<p>Na een intrauteriene bestralingsdosis van minder dan 0,1 Gy is voor het kind de kans op overlijden ten gevolge van een maligniteit voor het 20<sup>e</sup> jaar in slechts zeer geringe mate verhoogd.</p> <p><i>B ICRP-84<sup>227</sup></i></p>
----------	---

#### *Advies*

Er is geen reden bestraling van zwangere patiënten a-priori uit te sluiten. De beslissing tot bestraling, in het kader van de behandeling van het mammacarcinoom, wordt gemaakt door de patiënte nadat zij hieromtrent volledig is geïnformeerd door de radiotherapeut.

### **Voorlichting en communicatie**

Aan de patiënte moet duidelijk gemaakt worden welk voordeel bestraling in haar geval oplevert, zodat ze een verantwoorde keuze kan maken.

#### **Literatuur**

1. Morrow M, Schnitt SJ, Harris JR. Ductal Carcinoma in Situ and Microinvasive carcinoma. In Harris JR Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Diseases of the breast. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
2. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ'. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 258-62.
3. Ottesen GL, Graversen HP, Blichert-Toft M, Christensen IJ, Andersen JA. Carcinoma in situ of the female breast. 10 year follow-up results of a prospective nationwide study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 197-210.
4. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100: 238-44.
5. McKay C, Hart CL, Erbacher G. Objectivity and accuracy of mammogram interpretation using the BI-RADS final assessment categories in 40- to 49-year-old women. *J Am Osteopath Assoc* 2000; 100: 615-20.
6. Holland R, Hendriks JH, Verbeek AL, Mravunac M, Schuurmans-Stekhoven JH. Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990; 335: 519-22.
7. Verkooijen HM, Borel Rinkes IH, Peeters PH, Landheer ML, van Es NJ, Mali WP. Impact of stereotactic large-core needle biopsy on diagnosis and surgical treatment of nonpalpable breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 244-9.
8. Verkooijen HM, Peeters PH, Buskens E, Koot VC, Borel Rinkes IH, Mali WP, et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2000; 82: 1017-21.
9. Fentiman IS. Trials of treatment for non-invasive breast cancer. *Recent results in cancer research* 1998; 152: 135-42.
10. Sharma S, Hill ADK, McDermott EW, O'Higgins NJ. Ductal carcinoma in situ of the breast – Current management. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 191-7.
11. Pendas S, Dauway E, Giuliano R, Ku N, Cox CE, Reintgen DS. Sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ patients. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 15-20.
12. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Constantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B- 17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
13. Fisher B, Costantino J, Redmond CPH, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, et al. Lumpectomy compared with lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581-6.
14. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial 10853. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
15. UK Coordinating Committee on Cancer Research (UKCCCR) Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) Working Party\* on behalf of DCIS trialists in the UK, Australia, and New Zealand. Radiotherapy and tamoxifen in women with completely excised ductal carcinoma in situ of the breast in the UK, Australia, and New Zealand: randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 95-102.
16. Bijker N, Peterse JL, Duchateau L, Julien JP, Fentiman IS, Duval C, et al. Risk factors for recurrence and metastasis after breast-conserving therapy for ductal carcinoma-in-situ: analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 10853. *J Clin Oncol* 2001; 19:

- 2263-71.
17. Silverstein MJ, Lagios MD, Martino S, Lewinsky BS, Craig PH, Beron PJ, et al. Outcome after invasive local recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1367-73.
  18. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 1999; 340: 1455-61.
  19. Schwartz GF, Solin LJ, Olivotto IA, Ernster VL, Pressman PI. Consensus Conference on the treatment of In Situ Ductal Carcinoma of the Breast. *Cancer* 2000; 88: 946-54.
  20. Solin LJ, Kurtz J, Fourquet A, Amalric R, Recht A, Bornstein BA, et al. Fifteen-year results of breast-conserving surgery and definitive breast irradiation for the treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *J Clin Oncol* 1996; 14: 754-63.
  21. McCormick B, Rosen PP, Kinne D, Cox L, Yahalom J. Duct carcinoma in situ of the breast: an analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 289-92.
  22. Stotter AT, McNeese M, Oswald MJ, Ames FC, Romsdahl MM. The role of limited surgery with irradiation in primary treatment of ductal in situ breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 283-7.
  23. Westenberg AH, Rutgers EJ, Peterse JL, Hendriks JH, Beex LV, van Tienhoven G. The treatment of ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2157-61.
  24. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, et al. Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1993-2000.
  25. Bijker N, Rutgers EJ, Duchateau L, Peterse JL, Julien JP, Cataliotti L. Breast-conserving therapy for Paget disease of the nipple: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer study of 61 patients. *Cancer* 2001; 91: 472-7.
  26. UICC. TNM-classification of malignant tumours. 6<sup>th</sup> edition, Geneva, 2002.
  27. Sobin LH. TNM, sixth edition: new developments in general concepts and rules. *Semin Surg Oncol* 2003; 21: 19-22.
  28. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94: 2511-6.
  29. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, in samenwerking met Nationaal Borstkanker Overleg Nederland, et al. Richtlijn Screening en Diagnostiek van het Mammacarcinoom. Utrecht, CBO, 2000.
  30. Ebeling FC, Schmitt UM, Untch M, Nagel D, Fateh-Moghadam A, Stieber P, et al. Tumour markers CEA and CA 15-3 as Prognostic factors in breast cancer - univariate and multivariate analysis. *Anticancer Res* 1999; 19: 2545-50.
  31. Ravaioli A, Tassinari D. Staging of breast cancer: recommended standards. (abstract) *Ann Oncol* 2000; 11 S3: 3-6.
  32. Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134: 551-3.
  33. Ciatto S, Pacini P, Bravetti P, Cataliotti L, Cardona G, Crescioli R, et al. Staging breast cancer--screening for occult metastases. *Tumori* 1985; 71: 339-44.
  34. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-77.
  35. Rutgers EJ. Quality control in the locoregional treatment of breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 447-53.
  36. Van der Hoeven JJM, Krak N, Boom RPA, Meijer S, Teule GJJ. The impact of preoperative staging in breast cancer. Is there a place for new diagnostic procedures? *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57: 129.

37. Ravaioli A, Tassinari D, Pasini G, Polselli A, Papi M, Fattori PP, et al. Staging of breast cancer: what standards should be used in research and clinical practice? *Ann Oncol* 1998; 9: 1173-7.
38. Voogd AC, Repelaer van Driel OJ, Roumen RMH, Crommelin MA, van Beek MW, Coebergh JW. Changing attitudes towards breast conserving therapy of early breast cancer in the south-eastern Netherlands. *Eur J Cancer* 1997; 23: 134-8.
39. Sarrazin D, Le M, Rouesse J, Contesso J, Petit JY, Lacour J, et al. Conservative treatment versus mastectomy in breast cancer tumors with macroscopic diameter of 20 millimetres or less. The experience of the Institut Gustave-Roussy, *Cancer* 1984; 53: 1209-13.
40. Veronesi U, Banfi A, Salvadori B, Luini A, Saccozzi R, Zucali R, et al. Breast conservation is the treatment of choice in small breast cancer: longterm results of a randomized trial. *Eur J Cancer* 1990; 26: 668-70.
41. Fisher B, Redmond C, Poisson R, Margolese R, Wolmark N, Wickerham L, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822-8.
42. Straus K, Lichter A, Lippman M, Danforth D, Swain S, Cowan K, et al. Results of the National Cancer Institute early breast cancer trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-8.
43. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, Legrand C, Sylvester RJ, Tong D, et al. Long-term results of a randomised trial comparing breast conserving therapy with mastectomy: EORTC 10801 trial. *J Natl Can Inst* 2000; 92: 1143-50.
44. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
45. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
46. Bartelink H, Horiot J-C, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. Recurrence rate after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation. *N Engl J Med* 2001; 345: 1378-87.
47. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999 ; 10: 47-52.
48. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 96-102.
49. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, Mamounas E, Brown A, Fisher ER, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2672-85.
50. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiana-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 15; 19(22):4224-37
51. Noguchi M. Current controversies concerning sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 84: 261-71.
52. Buchholz TA, Tucker SL, Masullo L, Kuerer HM, Erwin J, Salas J, et al. Predictors of local-regional recurrence after neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiation. *J Clin Oncol* 2002; 20: 17-23.
53. Buchholz TA, Katz A, Strom EA, McNeese MD, Perkins GH, Hortobagyi GN, et al. Pathologic tumor size and lymph node status predict for different rates of locoregional recurrence after mastectomy for breast cancer patients treated with neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 880-8.
54. Buchholz TA, Hunt KK, Whitman GJ, Sahin AA, Hortobagyi GN. Neoadjuvant chemotherapy for breast carcinoma: multidisciplinary considerations of benefits and risks. *Cancer* 2003; 98: 1150-60.
  55. Borger J, Kemperman H, Hart A, Peterse H, van Dongen J, Bartelink H. Risk factors in breast conservation therapy. *J Clin Onc* 1994; 12: 653-60.
  56. Dewar JA, Arriagada R, Benhamou S, Benhamou E, Bretel JJ, Pellae-Cosset B, et al. Local relapse and contralateral tumor rates in patients treated with conservative surgery and radiotherapy. *Cancer* 1995; 76: 2260-5.
  57. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, Nicolaou N, Fein D, Hoffman J, et al. Patients with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an increased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1005-15.
  58. Peterson ME, Schultz DJ, Reynolds C, Solin LJ. Outcomes in breast cancer patients relative to margin status after treatment with breast conserving surgery and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 1029-35.
  59. Vrieling C, Collette L, Fourquet A, Hoogenraad WJ, Horiot JC, Jager JJ, et al. The influence of the boost in breast-conserving therapy on cosmetic outcome in the EORTC 'boost versus no boost' trial. EORTC Radiotherapy and Breast Cancer Cooperative Groups. European Organization for Research and treatment of Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 677-85.
  60. Kurtz J, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jacquemier J, Pietra JC, et al. Local recurrence after breast conservative surgery and radiotherapy: frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
  61. Voogd AC, van Tienhoven G, Peterse HL, Crommelin MA, Rutgers EJ, van de Velde CJ, et al. Local recurrence after breast conserving treatment for early stage breast cancer; detection, treatment and outcome in 266 patients. *Cancer* 1999; 85: 437-46.
  62. Park C, Mitsumori M, Noxon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast conserving surgery and radiation therapy for invasive carcinoma: influence of margins and systemic adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1668-775.
  63. Schnitt S, Conolly J, Khettry U, Mazoujian G, Brenner M, Silver B, et al. Pathologic findings on reexcision of the primary site in breast cancer patients considered for treatment for primary radiation therapy. *Cancer* 1987; 59: 675-81.
  64. Gwin J, Eisenberg B, Hoffman J, Ottery FD, Boraas M, Solin LJ. Incidence of gross and microscopic carcinoma in specimens from patients with breast cancer after re-excision lumpectomy. *Ann Surg* 1993; 218: 729-34.
  65. Kearny T, Morrow M. Effect of re-excision on the success of breast conserving therapy. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 303.
  66. Schmidt-Ullrich R, Wazer D, DiPetrillo T, Marchant DJ, Smith TJ, Safaii H, et al. Breast conservation therapy for early stage breast carcinoma with outstanding local control rates; a case for aggressive therapy to the tumor bearing quadrant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 545-52.
  67. Clarke D, Martinez A. Identification of patients who are at high risk for locoregional breast cancer recurrence after conservative surgery and radiotherapy: a review article for surgeons, pathologists and radiation and medical oncologists. *J Clin Oncol* 1992; 10: 474-83.
  68. Romestaing P, Lehingue Y, Carrie C, Coquard R, Montbarbon X, Ardiet JM, et al. Role of a 10-Gy boost in the conservative treatment of early breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 963-8.
  69. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 115-21.
  70. Vinh-Hung V, Voordeckers M, Van de Steene J, Soete G, Lamote J, Storme G. Omission of



- radiotherapy after breast-conserving surgery: survival impact and time trends. *Radiother Oncol* 2003; 67: 147-58.
71. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ, Wickerham DL, Mamounas EP, Fisher ER, *et al.* Tamoxifen, radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4141-9.
  72. a. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, *et al.* Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Sep 2;351(10):971-7  
b. Fyles AW, McCready DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, *et al.* Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004 Sep 2;351(10):963-70  
Nixon AJ, Neuberg D, Hayes EF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, *et al.* Relationship of patients age to pathologic features of the tumor and prognosis for the patients with stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
  73. Nixon AJ, Neuberg D, Hayes EF, Gelman R, Connolly JL, Schnitt S, *et al.* Relationship of patients age to pathologic features of the tumor and prognosis for the patients with stage I and II breast cancer. *J Clin Oncol* 1994; 12: 888-94.
  74. Vrieling C. The beauty of the breast [dissertation]. Amsterdam: Vrije Universiteit; 2001.
  75. Elkhuisen PHM, van de Vijver MJ, Hermans J, Zonderland HM, van de Velde CJH, Leer JWH. Local recurrence after breast-conserving therapy for invasive breast cancer: high incidence in young patients and association with poor survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 859-67.
  76. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana G, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, *et al.* Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet* 1993; 341: 1039-43.
  77. Whelan T, MacKenzie R, Julian J, Levine M, Shelley W, Grimard L, *et al.* Randomized trial of breast irradiation schedules after lumpectomy for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1143-50.
  78. Kuske RR, Winter K, Arthur D, Bolton AJ, Rabinovitch, White J, *et al.* A phase I/II trial of brachytherapy alone following lumpectomy for select breast cancer: Toxicity analysis of Radiation Therapy Oncology Group 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: S87(Abstr.)
  79. Perera F, Yu E, Engel J, Holliday R, Scott L, Chisela F, *et al.* Patterns of breast recurrence in a pilot study of brachytherapy confined to the lumpectomy site for early breast cancer with six years minimum follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1239-46.
  80. Vicini F, Arthur D, Polgar C, Kuske R. Defining the efficacy of accelerated partial breast irradiation: the importance of proper patient selection, optimal quality assurance, and common sense. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1210-3.
  81. Veronesi U, Gatti G, Luini A, Intra M, Ciocca M, Sanchez D, *et al.* Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 1253-6.
  82. Wallner P, Arthur D, Bartelink H, Connolly J, Edmundson G, Giuliano A, *et al.* Workshop on partial breast irradiation: state of the art and the science, Bethesda, MD, December 8-10, 2002. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 175-84.
  83. H. Bartelink. Commentary on the paper 'A preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancers that are conservatively treated'. A critical review of an innovative approach. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2143-6.
  84. Thomas A. Buccholz, MD. Partial breast irradiation-is it ready for prime time? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 1214-6.
  85. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM, *et al.* Hereditary breast cancer: pathology, prognosis, and BRCA-1 and BRCA-2 gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
  86. Brekelmans CT, Voogd AC, Botke G, van Geel BN, Rodrigus P, Rutgers EJ, *et al.* Family history of breast cancer and local recurrence after breast conservation therapy. *Eur J Cancer* 1999; 35: 620-6.

87. Robson M, Levin D, Federici M, Satagopan J, Bogolminy F, Heerdt A, et al. Breast conservation therapy for invasive breast cancer in Ashkenazi women with BRCA gene founder mutations. *JNCI* 1999; 91: 2112-7
88. Haas JA, Schultz DJ, Peterson ME, Solin LJ. An analysis of age and family history on outcome after breast-conservation treatment: the university of Pennsylvania experience. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 308-15.
89. Harrold EV, Turner BC, Matloff ET, Pathare P, Beinfield M, McKahn C, et al. Local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient: a correlation with age and family history. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 302-7.
90. De la Rochefordiere A, Abner A, Silver B, Vicini F, Recht A, Harris JR. Are cosmetic results following conservative surgery and radiotherapy for early breast cancer dependent on technique? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 925-31.
91. Veronesi U, Luini A, Galimberti V, Zurrada S. Conservation approaches for the management of stage I/II carcinoma of the breast: Milan Cancer Institute trials. *World J Surg* 1994; 18: 70-5.
92. Wazer DE, DiPettrillo T, Schmidt-Ullrich R, Weld L, Smith TJ, Marchant DJ, et al. Factors influencing cosmetic outcome and complication risk after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 356-63.
93. Taylor ME, Perez CA, Halverson KJ, Kuske RR, Philpott GW, Garcia DM, et al. Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:753-64.
94. Valagussa P, Bonadonna G, Veronesi U. Patterns of relapse and survival following radical mastectomy: analysis of 716 consecutive patients. *Cancer* 1978; 41: 1170-8.
95. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco Ve, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
96. Recht A, Gray R, Davidson NE, Fowble BL, Solin LJ, Cummings FJ, et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 1999; 6: 1689-700.
97. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JMA, Hupperets PSGJ, von Meyenfeldt MF, et al. Locoregional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999 50: 267-75.
98. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
99. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high risk postmenopausal breast cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
100. Whelan TJ, Julian J, Wright J, Jadad AR, Levine ML. Does locoregional radiation therapy improve survival in breast cancer? A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1220-9.
101. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Lancet* 1999; 354: 1425-30.
102. Catz A. Local recurrence rate after MRM and 4 x AC. *IJROBP* 2001; 50: 379-403.
103. Recht A, Edge SB, Solin LJ, Robison DS, Estabrook A, Fine RE, et al for the American Society of Clinical Oncology. Postmastectomy radiotherapy: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 5: 1539-69.
104. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ.. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 555-63.
105. Berger K, Bostwick III J. Surgical options for breast reconstruction. In: *A woman's decision -*

- Breast care, treatment & reconstruction. St. Louis: Quality Medical Publishing, 1994; 203-79.
106. Zweifler M, Roderiguez E, Reilly J, Lewis T, Glasberg SB. Breast reconstruction among inner city women with breast carcinoma. *Ann Plast Surg* 2001; 47: 53-9.
  107. Al-Ghazal SK, Sully L, Fallowfield L, Blamey RW. The psychological impact of immediate rather than delayed breast reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 17-9.
  108. Sandelin K, Billgren AM, Wickman M. Management, morbidity, and oncologic aspects in 100 consecutive patients with immediate breast reconstruction. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 159-65.
  109. Wellisch DK, Schain WS, Noone RB, Little JW, III. Psychosocial correlates of immediate versus delayed reconstruction of the breast. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 713-8.
  110. Ramon Y, Ullmann Y, Moscona R, Ofiram E, Tamir A, Har-Shai Y, Toledano H, Barzilai A, Peled IJ. Aesthetic results and patient satisfaction with immediate breast reconstruction using tissue expansion : a follow up study. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 686-91.
  111. Reaby LL. Reasons why women who have mastectomy decide to have or not to have breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1998; 101: 1810-18.
  112. Rowland JH, Dioso J, Holland JC, Chaglassian T, Kinne D. Breast reconstruction after mastectomy : Who seeks it, who refuses? *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 812-22.
  113. Pusic A, Thompson TA, Kerrigan CL, Sargeant R, Slezak S, Chang B, Helzlouer KJ. Surgical options for early stage breast cancer; factors associated with patient choice and postoperative quality of life. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1325-33.
  114. Gilliland MD, Larson DL, Copeland EM. Appropriate timing for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72: 335-7.
  115. Rosato FE, Horton Ce, Maxwell GP. Post mastectomy breast reconstruction. *Curr Probl Surg* 1980; 17: 585-629.
  116. Halpern J, McNeese MD, Kroll SS, Ellerbroek N. Irradiation of prosthetically augmented breasts; a retrospective study on toxicity and cosmetic results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 189-91.
  117. Stevens LA, McGrath MH, Druss RG, Kister SJ, Gump FE, Forde KA. The psychological impact of immediate breast reconstruction for women with early breast cancer. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 619-26.
  118. Rosenquist S, Sandelin K, Wickman M. Patients' physiological and cosmetic experience after immediate reconstruction. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 262-6.
  119. Kroll SS, Schusterman MA, Tadjalli HE, Singletary SE, Ames FC. Risk of recurrence after treatment of early breast cancer with skin-sparing mastectomy. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 193-7.
  120. Kroll SS, Coffey JA, Winn RJ, Schusterman MA. A Comparison of factors affecting aesthetic outcomes of TRAM flap breast. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 860-4.
  121. Kroll SS, Ames F, Singletary SE, Schusterman MA. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg Gynaecol Obstet* 1991; 172: 17-20.
  122. Johnson CH, van Heerden JA, Donahue JH, Kirk Martin J, Jackson IT, Ilstrup DM. Oncological aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy. *Arch Surg* 1998; 124: 819-23.
  123. Vandeweyer E, Hertens D, Nogaret JM, Deraemaeker R. Immediate breast reconstruction with saline filled implants: no interference with the oncologic outcome ? *Plast Reconstr Surg* 2001; 107: 1409-12.
  124. Georgiade GS, Riefkohl R, Cox E, McCarty KS, Seigler HF, Georgiade NG, Snowwhite JC. Long-term clinical outcome of immediate reconstruction after mastectomy. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 415-20.
  125. Noone RB, Frazier TG, Noone GC, Blanchet NP, Murphy JB, and Rose D. Recurrence of the breast carcinoma following immediate reconstruction: a 13-year review. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 96-106.

126. Holmes FA, Singletary SE, Kroll S. Fat necrosis in an autogenously reconstructed breast mimicking recurrent carcinoma at mammography. *Breast Dis* 1988; 1: 211-8.
127. Spear LS, Onyewu C. Staged breast reconstruction with saline-filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 930-42.
128. Alderman AK, Wilkins EG, Lowery JC, Kim M, Davis JA. Determinants of patient satisfaction in postmastectomy breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 769-76.
129. Handel N, Jensen JA, Black Q, Waisman JR, Silverstein MJ. The fate of breast implants; a critical analysis of complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 1521-31.
130. Noone RB. A review of the possible health implications of silicone breast implants. *Cancer* 1997; 79: 1747-56.
131. Nyren O, Yin L, Josefsson S, McLaughlin JK, Blot WJ, Enquist M, Hakelius L, Boice JD, Adami HO. Risk of connective tissue disease and related disorders among women with breast implants; a nation wide retrospective cohort study in Sweden. *Br Med J* 1998; 316: 417-22.
132. Contant CME, van Geel AN, van der Holt B, Griep C, Tjong Joe Wai R, Wiggers Th. Morbidity of immediate breast reconstruction (IBR) after mastectomy by a subpectorally placed silicone prosthesis : the adverse effect of radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 344-50.
133. Mark RJ, Zimmerman RP, Greif JM. Capsular contracture after lumpectomy and radiation therapy in patients who have undergone uncomplicated bilateral augmentation mammoplasty. *Radiology* 1996; 200: 621-5.
134. Tran NV, Evans GRD, Kroll SS, Baldwin BJ, Miller MJ, Reece GP, Robb GL. Postoperative adjuvant irradiation: effects on transverse rectus abdominis muscle flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 313-20.
135. Handel N, Lewinski B, Jensen JA, Silverstein MJ. Breast conservation therapy after augmentation mammoplasty appropriate? *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 1216-24.
136. Kuske RR, Schuster R, Klein E, Young L, Perez CA, Fineberg B. Radiotherapy and breast reconstruction: Clinical results and dosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 399-446.
137. National Institutes of Health Consensus Conference. Treatment of early stage breast cancer. *JAMA* 1991; 265-391.
138. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. Frequency, sites of relapse, and outcome of regional node failures following conservative surgery and radiation for early breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 703-10.
139. Blichert-Toft M. Axillary surgery in breast cancer management-background, incidence and extent of nodal spread, extent of surgery and accurate axillary staging, surgical procedures. *Acta Oncol* 2000; 39: 269-75.
140. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:109-116.
141. Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, et al. Distribution of axillary node metastases by level of invasion. An analysis of 539 cases. *Cancer* 1987; 59: 682-7.
142. Aitken RJ, Gaze MN, Rodger A, Chetty U, Forrest AP. Arm morbidity in a trial of mastectomy and either nodal sample with selective radiotherapy or axillary clearance. *Br J Surg* 1989; 76: 568-71.
143. Fisher B, Bauer M, Wickerham DL, Redmond CK, Fisher ER, Cruz AB, et al. Relation of number of positive axillary nodes to the prognosis of patients with primary breast cancer: a NSABP update. *Cancer* 1983; 52: 1551-7.
144. Van Tienhoven G, Borger JH, Passchier DH, Hart AAM, Rutgers EJ, van Dongen JA, et al. The prognostic significance of the apex positive axillary biopsy in clinically operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31: 1965-8.
145. Ivens D, Hoe AL, Podd TJ, Hamilton CR, Taylor I, Royle GT. Assessment of morbidity from complete axillary dissection. *Br J Cancer* 1992; 66: 136-8.
146. Lin P, Allison D, Wainstock J, Miller KD, Dooley WC, Friedman N, et al. Impact of axillary lymph

- node dissection on the therapy of breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1536.
147. Hladiuk M, Huchcroft S, Temple W, Schnurr BE. Arm function after axillary dissection for breast cancer. *J Surg Oncol* 1992; 50: 47-52.
  148. Cairns W, Smith S, Bourne D, Sqair J, Philips DO, Chambers A. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain* 1999; 83: 91-5.
  149. Sandrucci S, Casalegno PS, Percivale P, Mistrangelo M, Bombardieri E, Bertoglio S. Sentinel lymph node mapping and biopsy for breast cancer: a review of the literature relative to 4791 procedures. *Tumori* 1999; 85:425-34.
  150. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
  151. Veronesi U, Galimberti V, Zurrada S, Pigatto F, Veronesi P, Robertson C, et al. Sentinel lymph node biopsy as an indicator for axillary dissection in early breast cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 454-8.
  152. Hansen NM, Grube BJ, Giuliano AE. The time has come to change the algorithm for the surgical management of early breast cancer. *Arch Surg* 2002; 137: 1131-5.
  153. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer [see comments]. *Ann Surg* 1998; 227: 645-51.
  154. De Kanter AY, van Eijck CH, van Geel AN, Kruijt RH, Henzen SC, Paul MA, et al. Multicentre study of ultrasonographically guided axillary node biopsy in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 1459-62.
  155. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, et al. Reductie in the number of sentinel node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1068-73.
  156. Woltsche-Kahr I, Komericki P, Kranke B, Brabek E, Horn M, Schuller-Petrovic S, Richtig E, Aberer W. Anaphylactic shock following peritumoral injection of patent blue in sentinel lymph node biopsy procedure. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 313-4.
  157. Jansen L, Doting MH, Rutgers EJ, de Vries J, Olmos RA, Nieweg OE. Clinical relevance of sentinel lymph nodes outside the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 2000; 87: 920-5.
  158. Veronesi U, Cascinelli N, Bufalino R, Morabito A, Greco M, Galluzzo D, et al. Risk of internal mammary lymph node metastases and its relevance on prognosis of breast cancer patients. *Ann Surg* 1983; 198: 681-4.
  159. Veronesi U, Marubini L, Valagussa P, Zucali R. The dissection of internal mammary nodes does not improve the survival of breast cancer patients. 30-years results of a randomised trial. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1320-5.
  160. van der Ent FW, Kengen RA, van der Pol HA, Povel JA, Stroeken HJ, Hoofwijk AG. Halsted revisited: internal mammary sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Ann Surg* 2001; 234: 79-84.
  161. Klauber-DeMore N, Bevilacqua JL, Van Zee KJ, Borgen P, Cody HS, III. Comprehensive review of the management of internal mammary lymph node metastases in breast cancer. *J Am Coll Surg* 2001; 193: 547-55.
  162. Rutgers EJ. Sentinel node procedure in breast carcinoma: a valid tool to omit unnecessary axillary treatment or even more? *Eur J Cancer* 2004; 40: 182-6.
  163. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, Van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
  164. Doting MH, Jansen L, Nieweg OE, Piers DA, Tiebosch AT, Koops HS, et al. Lymphatic mapping with intralesional tracer administration in breast carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 2546-52.
  165. Estourgie SH, Nieweg OE, Olmos RA, Rutgers EJ, Kroon BB. Lymphatic drainage patterns from

- the breast. *Ann Surg* 2004; 239: 232-7.
166. Borgstein PJ, Meijer S, Pijpers RJ, Van Diest PJ. Functional lymphatic anatomy for sentinel node biopsy in breast cancer: echoes from the past and the periareolar blue method. *Ann Surg* 2000; 232: 81-9.
  167. Maza S, Valencia R, Geworski L, Zander A, Guski H, Winzer KJ, et al. Peritumoural versus subareolar administration of technetium-99m nanocolloid for sentinel lymph node detection in breast cancer: preliminary results of a prospective intra-individual comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 651-6.
  168. Morton DL. Intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy: community standard care or clinical investigation? *Canc J Sci Am* 1997; 3: 328-30.
  169. Tafra L. The learning curve and sentinel node biopsy. *Am J Surg* 2001; 182: 347-50.
  170. Meijer S, Torrenge H, van der Sijp JRM. Negative sentinel node in breast cancer patients a good indicator for continued absence of axillary metastases. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002; 146: 942-6.
  171. Weaver DL. Sentinel lymph nodes and breast carcinoma: which micrometastases are clinically significant? *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 842-5.
  172. Rahusen FD, Torrenge H, Van Diest PJ, Pijpers R, van der Wall E, Licht J, et al. Predictive factors for metastatic involvement of nonsentinel nodes in patients with breast cancer. *Arch Surg* 2001; 136: 1059-63.
  173. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI, et al. Lymphovascular invasion enhances the prediction of non-sentinel node metastases in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 145-9.
  174. van Iterson V, Leidenius M, Krogerus L, von Smitten K. Predictive factors for the status of non-sentinel nodes in breast cancer patients with tumor positive sentinel nodes. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: 39-45.
  175. Nos C, Harding-MacKean C, Freneaux P, Trie A, Falcou MC, Sastre-Garau X, et al. Prediction of tumour involvement in remaining axillary lymph nodes when the sentinel node in a woman with breast cancer contains metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 1354-60.
  176. van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1140-51.
  177. Turner RR, Chu KU, Qi K, Botnick LE, Hansen NM, Glass EC, et al. Pathologic features associated with nonsentinel lymph node metastases in patients with metastatic breast carcinoma in a sentinel lymph node. *Cancer* 2000; 89: 574-81.
  178. den Bakker MA, van Weezenberg A, de Kanter AY, Beverdam FH, Pritchard C, van der Kwast TH, et al. Non-sentinel lymph node involvement in patients with breast cancer and sentinel node micrometastasis; too early to abandon axillary clearance. *J Clin Pathol* 2002; 55: 932-5.
  179. Cserni G, Amendoeira I, Apostolikas N, Bellocq JP, Bianchi S, Bussolati G, et al. Pathological work-up of sentinel lymph nodes in breast cancer. Review of current data to be considered for the formulation of guidelines. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1654-7.
  180. Recht A, Pierce SM, Abner A, Vicini F, Osteen RT, Love SM, et al. Regional nodal failure after conservative surgery and radiotherapy for early stage breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1991; 9: 988-96.
  181. Haffty BG, McKhann C, Beinfield M, Fischer D, Fischer JJ. Breast conservation therapy without axillary dissection. *Arch Surg* 1993; 128: 1315-9.
  182. Fisher B, Redmond C, Fisher ER. Ten-years results of a randomised clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
  183. Cabanes P, Salmon R, Vilcoq J, Durand JC, Fourquet A, Gautier C, et al. Value of axillary dissection in addition to lumpectomy and radiotherapy in early breast cancer. *Lancet* 1992; 339:

1245-8.

184. El Greco C, Orecchia R, Valesi MG, et al. Randomised clinical trial on the role of axillary radiotherapy in breast conservative management without axillary dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 250 (abstract).
185. Seidman JD, Schnaper LA, Aisner SC. Relationship of size of the invasive component of the primary breast cancer to axillary lymph node metastasis. *Cancer* 1995; 75: 65-71.
186. Wong J, Kopald K, Morton D. The impact of microinvasion on axillary node metastases and survival in patients with intraductal breast cancer. *Arch Surg* 1990;125: 1298-301.
187. Cox CE, Pendas S, Cox JM, Joseph E, Shons AR, Yeatman T, et al. Guidelines for sentinel node biopsy and lymphatic mapping of patients with breast cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 645-53.
188. McDivitt R, Boyce W, Gersell D. Tubular carcinoma of the breast. Clinical and pathological observations concerning 135 cases. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 401-11.
189. Giuliano AE, Jones RC, Brennan, Statman R. Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2345-9.
190. Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, van Diest PJ, Boom RP, Meijer S. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 275-83.
191. Brenner RJ, Rothman BJ. Detection of primary breast cancer in women with known adenocarcinoma metastatic to the axilla; use of MRI after negative clinical and mammographic examination. *J Magn Res Imag* 1997; 7: 1153-8.
192. Merson M, Andreola S, Galimberti V, et al. Breast carcinoma presenting as axillary metastases without evidence of a primary tumor. *Cancer* 1992; 70: 504.
193. Fourquet A, de la Rochefordiere A, Campana A. Occult primary cancer with axillary metastasis. In: Harris JR. *Diseases of the breast*. Lippincott 2000; 703-707
194. Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R Tsangaris T, Grey L, et al. Predictors of long-term outcomes in older breast cancer survivors: perceptions versus patterns of care. *J Clin Oncol* 2003; 21: 855-63.
195. Box RC, Reul-Hirche HM, Bullock-Saxton JE, Furnival CM. Shoulder movement after breast cancer surgery: results of a randomised controlled study of postoperative physiotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75: 35-50.
196. Voogd AC, Ververs JMMA, Vingerhoets AJJM, Roumen RMH, Coebergh JWW, Crommelin MA. Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 76-81.
197. Chetty U, Jack W, Prescott RJ, Tyler C, Rodger A. Management of the axilla in operable breast cancer treated by breast conservation: a randomized clinical trial. *Brit J Surg* 200; 87: 163-9.
198. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimbert V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 546-53.
199. Baumeister RG, Suida S. Treatment of lymphedema by microsurgical lymphatic grafting: what is proved: *Plast Reconstr Surg* 1990; 64-76.
200. Tengrup I, Tennvall-Nittby L, Christiansson I, Laurin M. Arm morbidity after breast-conserving therapy for breast cancer. *Acta Oncol* 2000; 39: 393-7.
201. Hojris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol* 2000; 39: 355-72.
202. Haid A, Kuehn T, Konstantiniuk P, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Kreienberg R, et al. Shoulder-arm morbidity following axillary dissection and sentinel node only biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 705-10.
203. Whelan TJ, Levine M, Julian J, Kirkbride P, Skingley P. The effects of radiation therapy on quality of life of women with breast carcinoma: results of a randomized trial. *Ontario Clinical*

- Oncology Group. *Cancer* 2000; 88: 2260-6.
204. Johansen J, Overgaard J, Blichert-Toft M, Overgaard M. Treatment of morbidity associated with the management of the axilla in breast-conserving therapy. *Acta Oncol* 2000; 39: 349-54.
  205. Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104: 1-13.
  206. Rubin DI, Schonberg PJ, Shepperd RF, Panneton JM. Arteritis and brachial plexus neuropathy as delayed complications of radiation therapy. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 849-52.
  207. Pollard R, Callum KG, Altmann DG, Bates T. Shoulder movement following mastectomy. *Clin Oncol* 1976; 2: 343-9.
  208. Johansson K, Ingvar C, Albertsson M, Ekdahl C. Arm lymphoedema, shoulder mobility and muscle strength after breast cancer treatment – a prospective 2-year study. *Advances in Physiotherapy* 2001; 3: 55-66.
  209. Rayan G, Dawson LA, Bezjak A, Lau A, Fyles AW, Yi QL, et al. Prospective comparison of breast pain in patients participating in a randomized trial of breast-conserving surgery and tamoxifen with or without radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 154-61.
  210. Le Vu B, Dumortier A, Guillaume MV, Mouresse H, Barreau-Pouhaer L. Efficacy of massage and mobilization of the upper limb after surgical treatment of breast cancer. *Bull Cancer* 1997; 84: 957-61.
  211. Wingate L. Efficacy of physical therapy for patients who have undergone mastectomies. *Physical Therapy* 1985; 65: 896-900.
  212. Wingate L, Croghan I, Natarajan N, Michalek AM, Jordan C. Rehabilitation of the mastectomy patient: a randomized blind, prospective study. *Arch Phys Med Rehab* 1989; 21-4.
  213. Schinkelshoek M, Guinee N, Hohner S, Zandveld C, Wagenaar RC. Vroege versus late start van fysiotherapie na een mammaprocedure met okselklierdissectie. *Research synthese en landelijke enquête. Ned T Fysiother* 1998; 108: 120-7.
  214. Petrek JA, Peters MM, Nori S, Knauer C, Kinne DW, Rogatko A. Axillary lymphadenectomy. A prospective, randomized trial of 13 factors influencing drainage, including early or delayed arm mobilization. *Arch Surg* 1990; 3: 378-82.
  215. Schultz I, Barhaolm M, Grondal S. Delayed shoulder exercises in reducing seroma frequency after modified radical mastectomy: a prospective randomized study. *Ann Surg Oncol* 1997; 293-7.
  216. Rodier JF, Gadoniex P, Dauplat J, Issert B, Giraud B. Influence of timing of physiotherapy upon lymphatic complications of axillary dissection for breast cancer. *Int J Surg* 1987; 71: 166-9.
  217. Flew TJ. Wound drainage following radical mastectomy: The effect of restriction of shoulder movement. *Brit J Surg* 1979; 66:302-5.
  218. Lotze MT, Duncan RPT, Gerber LH, Woltering EA, Rosenberg SA. Early versus delayed shoulder motion following axillary dissection: A randomized prospective study. *Ann Surg* 1981; 193: 288-95.
  219. Horst ChMAM van der, Kenter JAL, Jong MT, Keeman JN. Shoulder function following early mobilization of the shoulder after mastectomy and axillary dissection. *Neth J Surg* 1985; 37: 105-7.
  220. Jansen R, Geel A van, Groot H de, Rottier A, Olthuis G, Putten W van. Immediate versus delayed shoulder exercises after axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1990; 160: 481-4.
  221. Dawson I, Stam L, Heslinga JL, Kalsbeek HL. Effect of shoulder immobilization on wound seroma and shoulder dysfunction following modified radical mastectomy: a randomized prospective clinical trial. *Brit J Surg* 1989; 76: 311-2.
  222. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. *Richtlijn Lymfoedeem*. Utrecht, CBO, 2002.
  223. Jepson AS, Fentiman IS. Male breast cancer. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 571-6.
  224. Margaria E, Chiusa L, Ferrari L, Dal Canton O, Pich A. Therapy and survival in male breast carcinoma: A retrospective analysis of 50 cases. *Oncol Rep* 2000; 7: 1035-9.
  225. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma; a review of 229 patients



- who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85: 629-39.
226. Ravardi-Kashani F, Hayers TG. Male breast cancer: a review of the literature. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1341-7.
227. ICRP, Publication 84. *Pregnancy and Medical Radiation*, Pergamon Press; 2000; 1.
228. Van der Giessen PH. Measurement of the peripheral dose for the tangential breast treatment technique with C0-60 gamma radiation and high energy X-rays. *Radiother Oncol* 1997; 42: 257-64.
229. NCR, sixth report of the Netherlands Cancer Registry. *Incidence of cancer in the Netherlands*. Utrecht, the Netherlands: NCR; 1997.

## HOOFDSTUK 2. ADJUVANTE SYSTEMISCHE THERAPIE VOOR HET OPERABEL MAMMACARCINOOM

### *Inleiding*

Adjuvante systemische therapie met chemotherapie (cytostatica) en/of endocriene therapie wordt gegeven als aanvulling op de primaire locoregionale behandeling, met het oogmerk eventueel aanwezige, maar nog niet vast te stellen, metastasen op afstand (occulte metastasen) te elimineren. Uit vele grote gerandomiseerde studies en enkele belangrijke meta-analyses is gebleken dat deze vorm van behandeling een duidelijke bijdrage levert aan de genezingskans van vrouwen met een vroeg stadium mammacarcinoom.<sup>1-6</sup> De kans op occulte metastasen is echter niet voor elke patiënte gelijk. Factoren als o.a. de oksellymfklierstatus, tumorgrootte, tumorgraad, leeftijd, HER2-neu overexpressie en uPA en PAI-I gehalte van de tumor bepalen de kans op de aanwezigheid van metastasen. De mate van overlevingswinst met adjuvante therapie is uiteraard afhankelijk van deze kans op occulte metastasering.

### **2.1. Resultaten van adjuvante therapie bij een lymfklier-positief (N+) mammacarcinoom**

#### **2.1.1 Chemotherapie**

Uit de meta-analyse van de Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group van 1998 (en uit de voorlopige gegevens van de analyse van 2000) blijkt dat chemotherapie de ziektevrige en de totale overleving van alle vrouwen met uitzaaiingen van borstkanker in de okselklieren verbetert.<sup>3</sup> In de meta-analyses worden de therapieresultaten uitgedrukt in de jaarlijkse reductie van het relatieve risico op overlijden en de in de uiteindelijke absolute 10-jaars overlevingswinst. De relatieve reductie van de mortaliteit bij N+ patiënten jonger dan 50 jaar bedraagt 27% hetgeen zich vertaalt in een absolute 10-jaars overlevingswinst van 12%. Voor de totale groep N+ patiënten ouder dan 50 jaar is de absolute 10-jaars overlevingswinst door chemotherapie beperkt tot 3%. Het is echter niet duidelijk of dit een reële door leeftijd bepaalde afname van effectiviteit is, (bij vrouwen van 50-59 jaar is de relatieve reductie van de mortaliteit door chemotherapie 14% en bij de groep vrouwen ouder dan 60 jaar 8%), of dat oudere patiënten wellicht een lagere dosis chemotherapie hebben gekregen. Patiënten van 50-69 jaar met een oestrogeenreceptor negatieve (ER-) tumor hebben een relatieve reductie van de mortaliteit door adjuvante chemotherapie van 17%. Over het effect van adjuvante chemotherapie bij patiënten van 70 jaar of ouder is weinig bekend.

Uit de meta-analyse blijkt tevens dat er een extra 10-jaars overlevingswinst van 3-4% te behalen is door behandeling met een anthracycline-bevattend chemotherapieschema t.o.v. een 'CMF' schema (Cyclofosfamide, Methotrexaat, 5-Fluorouracil).

#### **2.1.2 Endocriene therapie**

##### ***Uitschakeling van de ovariële functie***

In de 70-er jaren is uitschakeling van de ovariële functie door middel van chirurgie of radiotherapie ('ovariëctomie') vergeleken met observatie (geen behandeling). De absolute 10-jaars overlevingswinst bij premenopauzale N+ patiënten met een oestrogeenreceptor positief (ER+) mammacarcinoom is 12%. Deze winst is vergelijkbaar met de winst bereikt door chemotherapie, hoewel dit een indirecte vergelijking betreft.<sup>1,3</sup> Het aantal vrouwen dat in studieverband behandeld is met 'ovariëctomie' is echter veel kleiner dan het aantal vrouwen behandeld met chemotherapie waardoor de overlevingswinst een groter betrouwbaarheidsinterval heeft.

## **Tamoxifen**

Adjuvante behandeling gedurende 5 jaar met tamoxifen is effectiever dan de behandeling gedurende 2 jaar en resulteert voor N+ patiënten (inclusief de patiënten ouder dan 70 jaar) met een ER+ mammacarcinoom, ongeacht menopauzale status en leeftijd, in een absolute winst in 10-jaars overleving van 11%.<sup>2</sup> Wanneer de ER negatief is en de progesteronreceptor positief (PgR+), is de winst van tamoxifen meer beperkt, doch wel aanwezig. Bij een ER- en PgR- tumor is de winst van adjuvant tamoxifen beperkt tot een halvering van de kans op een contralateraal mammacarcinoom.

## **Aromataseremmers (studies met N+ en lymfklier-negatieve (N0) patiënten)**

In een gerandomiseerde studie is adjuvante behandeling gedurende 5 jaar met de aromataseremmer anastrozole vergeleken met tamoxifen of de combinatie van beide middelen (ATAC) bij postmenopauzale patiënten met een ER+ mammacarcinoom.<sup>7</sup> Na een mediane follow-up van 4 jaar is er voor de patiënten behandeld met anastrozole een absolute ziektevrije overlevingswinst van 2,9%. In aansluiting op 5 jaar adjuvante behandeling met tamoxifen is het effect van adjuvante behandeling gedurende 5 jaar met de aromataseremmer letrozole, in vergelijking met placebo, onderzocht in een studie bij postmenopauzale patiënten met een ER+ mammacarcinoom.<sup>8</sup> De eerste geplande interimanalyse is verricht na een mediane follow-up van 2,4 jaar. Deze vroege analyse geeft een aanwijzing dat aanvullende behandeling met letrozole na 5 jaar adjuvant tamoxifen een gunstig effect heeft op de ziektevrije overleving.

Twee studies hebben bij postmenopauzale patiënten, de sequentiële behandeling van 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 2-3 jaar exemestane of anastrozole vergeleken met 5 jaar behandeling met tamoxifen.<sup>9,10</sup> De totale duur van de adjuvante behandeling was 5 jaar. De sequentie tamoxifen gevolgd door exemestane toonde een winst in ziektevrije overleving van 4,7% na een mediane follow-up van 30 maanden.<sup>9</sup> In een kleinere studie bleek tamoxifen gevolgd door anastrozole, na een mediane follow-up van 36 maanden, te resulteren in een significante verbetering van de ziektevrije overleving van 8,8%.<sup>10</sup>

De toxiciteit van zowel tamoxifen als van de aromataseremmers is beperkt. Het optreden van musculo-skeletale problemen (waaronder botfracturen door osteoporose) is hoger onder de aromataseremmers dan onder tamoxifen, maar lijkt bij langere follow-up niet progressief toe te nemen. Anderzijds treden het endometriumcarcinoom, vaginale bloeding en afscheiding en cerebrovasculaire en thromboembolische problemen minder frequent op tijdens behandeling met aromataseremmers dan tijdens behandeling met tamoxifen.

De resultaten verkregen in bovengenoemde 4 studies wijzen alle in dezelfde richting. De follow-up is echter nog niet lang genoeg om een uitspraak te doen over verschil in overleving, maar aangenomen mag worden dat de winst in ziektevrije overleving uiteindelijk zal leiden tot winst in overleving zoals is gebleken uit de verschillende meta-analyses.

### **2.1.3 Chemotherapie in combinatie met uitschakeling van de ovariële functie**

Toevoeging van 'ovariëctomie' aan adjuvante chemotherapie toont in de meta-analyse geen verbetering van de overleving bij premenopauzale patiënten met een ER- tumor. Bij patiënten met een ER+ tumor lijkt de combinatie van 'ovariëctomie' plus chemotherapie wel effectiever, doch dit verschil is niet significant. Retrospectieve analyses van verschillende studies suggereren echter dat patiënten bij wie door de chemotherapie amenorrhoe optreedt een betere (ziekte-vrije) overleving hebben dan patiënten die na de chemotherapie de ovariële functie behouden.<sup>11-13</sup> Deze gegevens hebben de belangstelling voor 'ovariëctomie'

het laatste decennium weer doen toenemen. Recent zijn enkele grote gerandomiseerde studies gepubliceerd die de effectiviteit van chemotherapie plus het uitschakelen van de ovariële functie (al dan niet gecombineerd met tamoxifen) vergelijken met het effect van chemotherapie alleen.<sup>14,15</sup> In de Intergroup studie blijkt de combinatie van uitschakeling van de ovariële functie plus tamoxifen plus chemotherapie effectiever dan chemotherapie alleen en dan chemotherapie plus ovariële uitschakeling.<sup>14</sup> In de ZIPP studie draagt het uitschakelen van de ovariële functie ook bij aan extra ziektevrije overlevingswinst, doch dit effect is geringer indien de patiënten ook tamoxifen krijgen en/of ook behandeld zijn met chemotherapie.<sup>15</sup> De follow-up van deze studies is echter nog kort en gegevens over de belangrijke vergelijking chemotherapie plus uitschakelen van de ovariële functie plus tamoxifen versus chemotherapie plus tamoxifen alleen ontbreken.

#### **2.1.4. Chemotherapie versus hormonale therapie**

In 6 gerandomiseerde studies is het effect van chemotherapie vergeleken met het effect van het uitschakelen van de ovariële functie als monotherapie of in combinatie met tamoxifen bij ER+ N+ premenopauzale patiënten.<sup>16-21</sup> Geconcludeerd kan worden dat de combinatie van deze hormonale therapieën even effectief is gebleken als chemotherapie gegeven volgens het klassieke CMF schema en waarschijnlijk ook (hoewel in een veel kleinere groep onderzocht) als het FAC of FEC schema. Een bezwaar van de meeste studies is dat patiënten die geen door chemotherapie geïnduceerde uitval van de ovariële functie kregen, endocriene therapie ontbeerden. Ook hier ontbreekt dus nog de vergelijking: uitschakeling van de ovariële functie plus of min tamoxifen versus idem plus chemotherapie.

### **2.2. Resultaten van adjuvante therapie bij een lymfklier-negatief (N0) mammacarcinoom**

#### **2.2.1. Chemotherapie**

Adjuvante chemotherapie resulteert in een beperkte doch zekere toename van de (ziektevrije) overleving van patiënten met een N0-mammacarcinoom.<sup>3,22-24</sup> Uit de gegevens van de meta-analyse voor de totale groep patiënten blijkt, dat evenals bij de N+ patiënten de relatieve reductie van de sterftekans niet afhankelijk is van de menopauzale status, doch afneemt met het toenemen van de leeftijd boven de 50 jaar. Dit resulteert in een absolute winst in 10-jaars overleving voor N0 patiënten jonger dan 50 jaar van 7% en voor de gehele groep N0 patiënten ouder dan 50 jaar van 2%. Bij de patiënten ouder dan 50 jaar is dit verschil kleiner bij ER- dan bij ER+ tumoren.<sup>3</sup>

Voor alle patiënten (N+ en N0) van 50-69 jaar met een ER+ (of ER onbekende) tumor geldt dat de winst door chemotherapie beperkt is tot een relatieve reductie van de mortaliteit van 10%. Gezien de beperkte kans op metastasering bij de N0 patiënten zal de overlevingswinst door chemotherapie bij deze groep kleiner zijn dan 5%, terwijl de winst door tamoxifen (zie endocriene therapie) aanzienlijk hoger is. Opgemerkt dient echter te worden dat de meta-analyse resultaten verkregen zijn door de gegevens van studies met CMF en anthracycline-bevattende chemotherapie te combineren. Extra winst door anthracycline bevattende chemotherapie kan hierdoor zijn onderbelicht.

#### **2.2.2. Endocriene therapie**

'Ovariëctomie' is slechts bij een klein aantal premenopauzale N0 patiënten onderzocht.<sup>1,25</sup> De relatieve risicoreductie is gelijk aan de reductie bij patiënten met een N+ mammacarcinoom. Uit de gegevens van de meta-analyse blijkt dat deze behandeling resulteert in een absolute winst in 15-jaars overleving van 6%.<sup>1</sup>

Het relatieve effect van tamoxifen bij ER+ N0 patiënten is eveneens gelijk aan dat bij

patiënten met een N+ mammacarcinoom. De absolute 10-jaars overlevingswinst is 6%.<sup>2</sup> De resultaten van de International Breast Cancer Study Group (IBCSG) trial IX tonen dat 3 kuren adjuvante chemotherapie met CMF gevolgd door tamoxifen even effectief is als tamoxifen (alleen) voor postmenopauzale N0 patiënten met een ER + tumor.<sup>26</sup> Voor de resultaten van behandeling van de postmenopauzale N0 patiënte met een aromataseremmer zie 2.1.2. Endocriene therapie: Aromataseremmers.

### Conclusie

Niveau 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvante endocriene therapie vermindert bij hormoonreceptor-positieve tumoren de kans op een recidief en verbetert de overleving, onafhankelijk van de leeftijd van de patiënte en de menopauzale status.</li> <li>- Adjuvante chemotherapie vermindert de kans op een recidief en verbetert de overleving. Het effect van adjuvante chemotherapie neemt af met het toenemen van de leeftijd (met name boven de 50 jaar).</li> <li>- Het effect van adjuvante chemotherapie bij patiënten ouder dan 70 jaar is onvoldoende onderzocht.</li> </ul>
A1	<i>EBCTCG</i> <sup>1-3</sup>

## 2.3. Behandelingsindicaties

### Inleiding

Elke patiënte met een primair operabel mammacarcinoom kan in principe baat hebben bij behandeling met adjuvante systemische therapie. Patiënten met een N0 tumor hebben echter een veel kleinere kans (gemiddeld 30%) op het bestaan van afstandsmetastasen dan patiënten met een N+ mammacarcinoom (gemiddeld 70%).<sup>2,3</sup> Hoewel er geen verschil is aangetoond in therapiegevoeligheid tussen patiënten met een N+ of een N0 mammacarcinoom zal door de kleinere kans op het bestaan van afstandsmetastasen bij N0 patiënten, de absolute winst in overleving kleiner zijn. Daardoor zal behandeling van de gehele groep N0 patiënten leiden tot ongewenste overbehandeling van een aanzienlijk aantal patiënten. In 1998 is consensus bereikt onder internist-oncologen, die vervolgens is geaccordeerd door het NABON, dat adjuvante systemische therapie bij borstkanker als standaardbehandeling wordt beschouwd, indien daarmee voor de betreffende groep patiënten de absolute 10-jaars overlevingswinst met 5% of meer toeneemt. Hierbij werd uitgegaan van 5% winst door elke vorm van de therapieën afzonderlijk. Op grond van de consensus dat behandeling wordt geadviseerd bij een te verwachten absolute 10-jaars overlevingswinst van  $\geq 5\%$ , is het dus belangrijk bij N0 patiënten additionele prognostische factoren te vinden die een onderscheid kunnen maken tussen patiënten met een 10-jaars overleving boven of onder de 80%. Bij een gemiddelde reductie van het relatieve risico op overlijden van 25% door de adjuvante systemische therapie, wordt daarmee de grens tussen wel of geen 5% winst in absolute 10-jaars overleving aangegeven. Als wij voor de prognostische factoren als voorwaarden nemen 'uitgebreid onderzocht' en 'algemeen toegankelijk', dan blijven grootte van de tumor, differentiatiegraad, en in meer beperkte mate jonge leeftijd en HER2-neu overexpressie over.

### 2.3.1. Risico-inschatting bij N0 tumoren

#### **De grootte van de tumor en de differentiatiegraad**

Patiënten met een tumor kleiner dan 1 centimeter hebben een (borstkanker-specifieke) overleving na tien jaar van  $\pm 90\%$  of hoger.<sup>27-30</sup> Bij een tumor groter dan 3 centimeter is deze

kans gedaald tot minder dan 70%. Recent zijn enkele grote studies gepubliceerd die de borstkankerspecifieke 10-jaars overleving, of de overleving zonder afstandsmetastasen, hebben gerelateerd aan de grootte en de graad van de tumor bij N0 patiënten die niet behandeld waren met adjuvante systemische therapie.<sup>28,29,31</sup> De 10-jaars borstkankerspecifieke overleving was in de studie van Chia et al. minder dan 77% voor graad II/III tumoren groter dan 2 cm, en meer dan 84% voor tumoren  $\leq 1$  cm en graad I tumoren  $< 2$  cm.<sup>31</sup> De overleving zonder metastasen op afstand bleek in de studie van Hery et al. minder dan 69% voor graad II/III tumoren groter dan 2 cm en meer dan 78% voor tumoren  $\leq 1$  cm en graad I tumoren  $< 2$  cm.<sup>29</sup> Uit bovengenoemde studies blijkt dat op grond van tumorgrootte en differentiatiegraad een onderscheid kan worden gemaakt tussen patiënten met een 10-jaars overleving van meer of minder dan 80%.

Internationaal wordt vaak gebruik gemaakt van de St. Gallen criteria bij de indicatiestelling voor behandeling met adjuvante systemische therapie bij N0 patiënten.<sup>32</sup> Deze criteria leiden echter bij sommige groepen patiënten met een intermediair risico (St Gallen classificatie van 1998) tot minimale overlevingswinst en aanzienlijke overbehandeling zoals Boyages et al. recent aantoonde.<sup>30</sup> In een retrospectief onderzoek bij 421 patiënten was de 10-jaars overleving zonder afstandsmetastasen 100% voor de laag risico groep en 94% voor de groep met een intermediair risico. Deze laatste categorie zou volgens de St. Gallen criteria in aanmerking zijn gekomen voor adjuvante systemische therapie waarbij de overlevingswinst beperkt zou zijn geweest en de overbehandeling zeer aanzienlijk.

De mitotische activiteitsindex (MAI) eerder gebruikt om onderscheid te maken tussen gunstige en ongunstige prognose in de groep graad II tumoren komt als prognostische factor te vervallen wegens onvoldoende validering.

### ***De leeftijd***

Vrouwen bij wie borstkanker wordt gediagnosticeerd op zeer jeugdige leeftijd hebben een slechtere prognose dan vrouwen bij wie de ziekte op latere leeftijd wordt vastgesteld.<sup>33-35</sup> De reden voor deze bevinding is niet duidelijk. Jonge vrouwen hebben vaker tumoren met ongunstige prognostische kenmerken, doch in vele studies blijft zeer jonge leeftijd in multivariate analyse als onafhankelijke variabele bestaan.<sup>33-37</sup> Door het relatief weinig voorkomen van borstkanker op zeer jonge leeftijd is de vraag of deze patiënten ook met een tumor met prognostische gunstige kenmerken baat zullen hebben van systemische therapie moeilijk te beantwoorden. De Deense Breast Cancer Study Group onderzocht retrospectief het effect van adjuvante systemische therapie bij patiënten jonger dan 35 jaar in enkele studies uit eigen groep.<sup>38,39</sup> Hoewel de patiëntenaantallen klein zijn, blijkt dat bij patiënten jonger dan 35 jaar met een tumor met relatief gunstige kenmerken (gedefinieerd als N0 tumor  $< 5$  cm) een significante overlevingswinst is vastgesteld na behandeling met chemotherapie. Voor deze jonge patiënten met HR+ tumoren lijkt ook de toevoeging van endocriene adjuvante therapie essentieel.<sup>37,40</sup>

### ***Micrometastasering in de schildwachtlier***

De prognostische betekenis van micrometastasen in lymfklieren is vooral door de intensievere bewerking van de lymfklieren in het kader van de schildwachtlier procedure een onderwerp van discussie. Als richtlijn voor de grootte van micrometastasen wordt  $\leq 2$  mm aangehouden. Verschillende onderzoekers vonden micrometastasering in 9% tot 31% van de onderzochte okselklierdissecties die bij de routine bewerking negatief waren, indien de klieren met sprongseries en/of immunohistochemische kleuringen onderzocht werden.<sup>41</sup> In een recente review bleek in een van de acht retrospectieve studies occulte metastasering geassocieerd met een slechtere ziektevrije overleving. In de meeste studies blijkt

micrometastasering in lymfklieren geen onafhankelijke prognostische factor voor de totale overleving. Het is derhalve niet duidelijk of een lymfklier met een micrometastase als een negatieve of als een positieve klier moet worden beschouwd bij de indicatiestelling tot adjuvante systemische behandeling. In de meest recente TNM classificatie wordt een micrometastase vanaf 0,2-2 mm apart gerubriceerd als pN1mi.

#### *Overige overwegingen*

##### **De HER2-neu receptor status**

Patiënten bij wie in de tumor HER2-neu overexpressie (HER2-neu3+ bij immuunhistochemisch onderzoek of FISH positief) wordt aangetoond hebben een slechtere prognose dan patiënten met een tumor waarin geen overexpressie van het HER2-neu eiwit wordt gevonden.<sup>42</sup> Retrospectief onderzoek toont dat tamoxifen weinig effectief is bij tumoren met HER2-neu overexpressie,<sup>43</sup> en dat anthracycline bevattende chemotherapie bij deze tumoren effectiever is dan chemotherapie regimes zonder anthracycline.<sup>44</sup> In de studie van Muss et al. bleek er ook een duidelijke dosis-effectrelatie voor doxorubicine bij tumoren met HER2-neu overexpressie.<sup>45</sup> Een recente studie toont dat de combinatie van docetaxel, doxorubicine en cyclofosfamide (TAC) effectiever is dan de standaard combinatie fluorouracil, doxorubicine en cyclofosfamide (FAC) bij patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie, met een significante winst van 7% voor de ziektevrije overleving en 6% voor de overleving bij de gehele groep en een winst in ziektevrije overleving van 14% bij de subgroep met een tumor met HER2-neu overexpressie.<sup>46</sup> Neo-adjuvante behandeling met een aromataseremmer is in enkele kleinere studies effectiever gebleken dan behandeling met tamoxifen bij patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie.<sup>47,48</sup> Adjuvante behandeling met het monoclonaal anti-lichaam trastuzumab, gericht tegen de HER2-neu receptor, is nog in onderzoek.

##### **Behandelen bij beperkte overlevingswinst**

Uit de meta-analyses blijkt dat de effecten van hormonale therapie en chemotherapie onafhankelijk van elkaar zijn. Voor patiënten met een hormoonreceptor (HR) positieve tumor, die zowel met chemotherapie als hormonale therapie worden behandeld kan 5% overlevingswinst echter ook worden verkregen door lagere percentages winst, behaald door elk der therapieën afzonderlijk, op te tellen. Tevens is uit onderzoek gebleken dat de patiëntenperceptie niet altijd strookt met de medische consensus. De meningen van patiënten lopen aanzienlijk uiteen ten aanzien van de beoordeling welke kwantitatieve verbetering van de levensverwachting behandeling met adjuvante systemische therapie rechtvaardigt.<sup>49-51</sup> Persoonlijke motieven van de patiënte kunnen dan ook aanleiding zijn om af te wijken van de standaardrichtlijn. De beslissing om wel of niet te behandelen bij een te verwachten 10-jaars overlevingswinst van minder dan 5%, moet in goed overleg met de patiënte worden genomen. Bij deze beslissing moet ook de sporadisch optredende fatale toxiciteit van de systemische therapie worden meegewogen, die bij een analyse van 133 studies varieerde van 0,1 tot 1% voor chemotherapie,<sup>52</sup> en 0,3% bedraagt voor tamoxifen (Peto, persoonlijke mededeling).

In de meta-analyses wordt een verdeling in subgroepen gemaakt volgens de leeftijdscategorieën < 50, 50-69 en > 70 jaar. In de Nederlandse consensus van 1998 is het therapieadvies gebaseerd op een indeling naar menopauzale status. In de laatste meta-analyses wordt echter steeds duidelijker dat, hoewel het chemotherapie-effect een graduele afname laat zien met het stijgen van de leeftijd, de gehele groep vrouwen van 50-59 jaar met een N+ tumor een overlevingswinst van 5% of meer bereikt door behandeling met adjuvante chemotherapie. Gezien deze ontwikkelingen is in de nieuwe Nederlandse richtlijn gekozen voor de indeling in leeftijdscategorieën en menopauzale status. Een patiënte wordt als

postmenopauzaal beschouwd indien de laatste menstruatie > 1 jaar geleden is of indien na hysterectomie postmenopauzale hormoonwaarden worden gevonden. Patiënten die hormonale substitutie therapie (HRT) gebruiken worden als premenopauzaal beschouwd.

## 2.4. Adjuvante systemische therapie

### 2.4.1. Chemotherapie

In de adjuvante setting zijn in de afgelopen decennia anthracycline bevattende chemotherapie regimes de standaard behandeling geworden. Het optimale aantal kuren en de optimale dosis zijn echter nog onzeker. Vier kuren doxorubicine/cyclofosfamide (AC) bleken even effectief als 6 kuren CMF (klassiek) in de studie van Fisher et al,<sup>53</sup> terwijl in de Canadese studie 6 kuren FEC met epirubicine 120 mg/m<sup>2</sup>/kuur een 5-jaars overlevingswinst van 7% opleverde in vergelijking met CMF (klassiek).<sup>54</sup> De Franse adjuvante studie waarin het effect van 6 kuren FEC met epirubicine 100 mg/m<sup>2</sup>/kuur werd vergeleken met 6 kuren FEC met epirubicine 50 mg/m<sup>2</sup>/kuur toonde een 5-jaars overlevingswinst van 12% voor de FEC 100 groep.<sup>55</sup>

In de Nederlandse 4<sup>+</sup> studie is het effect van 5 kuren FEC, met epirubicine 90 mg/m<sup>2</sup>/kuur, vergeleken met 4 kuren FEC gevolgd door 1 kuur hoge dosis chemotherapie en stamceltransplantatie bij patiënten met een mammacarcinoom met  $\geq 4$  positieve oksellymfklieren.<sup>56</sup> De groep patiënten uit de 5 FEC arm van deze studie heeft na een mediane follow-up van 5 jaar een ziektevrije overleving van 59%. Gezien de slechte prognostische kenmerken van deze groep (allen  $\geq 4$  positieve lymfklieren en 36%  $\geq 10$  positieve lymfklieren) lijkt dit een gunstig resultaat vergeleken met de resultaten van de Franse adjuvante studie.<sup>55</sup> Hierin werd bij een overigens niet vergelijkbare populatie een 5-jaars ziektevrije overleving van 66% gevonden (80% van de patiënten  $\geq 4$  positieve lymfklieren en 18%  $\geq 10$  positieve lymfklieren). In de eveneens niet geheel vergelijkbare Canadese studie werd een 5 jaars ziektevrije overleving van 63% gevonden (minder dan 40% van de patiënten 4 of meer positieve lymfklieren).<sup>54</sup>

In 3 studies is het effect van anthracycline bevattende chemotherapie vergeleken met anthracycline bevattende chemotherapie gevolgd door paclitaxel.<sup>57-60</sup> In de twee grote studies werd het effect van de toevoeging van 4 kuren paclitaxel aan 4 kuren AC onderzocht. In de CALGB 9344 studie werd na 5 jaar follow-up een significante absolute winst in ziektevrije en totale overleving gevonden van resp. 5% en 3 % voor de sequentiële behandeling.<sup>58</sup> In de NSABP B-28 studie, waarin een hogere dosis paclitaxel werd toegediend, bleek er na 5 jaar mediane follow-up een significant absoluut verschil van 4 % te bestaan in ziektevrije overleving ten gunste van de sequentie arm met paclitaxel, maar geen verschil in overleving.<sup>59</sup> De interpretatie van de gegevens uit beide studies wordt echter bemoeilijkt door het feit dat er een verschil in duur van de behandeling bestaat tussen de twee armen (8 vs. 4 kuren) en door de bevinding dat het significante verschil niet werd gevonden bij patiënten met een hormoonreceptor positieve tumor in de CALGB studie. Een kleinere studie vanuit het M.D. Anderson Cancer Center vergeleek 4 kuren paclitaxel gevolgd door 4 kuren FAC met 8 kuren FAC. Na 5 jaar mediane follow-up is er geen verschil in ziektevrije overleving.<sup>60</sup>

Van docetaxel in de adjuvante setting zijn de (preliminaire) resultaten van 2 studies gepubliceerd.<sup>46,61</sup> In de docetaxel/doxorubicine/cyclofosfamide (TAC) versus FAC studie wordt het effect van 6 kuren TAC vergeleken met 6 kuren FAC met doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> in



beide armen.<sup>46</sup> Na een follow-up van 5 jaar is er een significante absolute reductie van 7% op het risico op een recidief en een 6% winst in overleving in de TAC arm van de studie. De statistisch significante verschillen tussen de beide armen worden met name gevonden in de subgroep met 1-3 positieve klieren, terwijl er in de subgroep met  $\geq 4$  positieve klieren een trend ten gunste van de TAC arm is. Behandeling met TAC resulteert bij de subgroep patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie, na een follow-up van 55 maanden, in een significante winst in ziektevrije overleving van 14%. De twee schema's verschillen echter duidelijk in bijwerkingen. Neutropene koorts trad op bij 24% van de patiënten in de TAC arm en bij 2,4% van de patiënten in de FAC arm. Primaire profylaxe met hematopoïetische groeifactoren (G-CSF) kan het verschil in het optreden van neutropene koorts onder TAC aanzienlijk reduceren zoals blijkt uit een interim analyse van de GEICAM studie.<sup>61</sup> Neutropene koorts trad zonder G-CSF profylaxe op bij 23,9% van de patiënten en met G-CSF profylaxe bij 3,5%. De tweede studie vergelijkt het effect van 4 kuren AC met 4 kuren docetaxel/cyclofosfamide (TC).<sup>62</sup> Na een mediane follow-up van 27 maanden blijkt de combinatie veilig maar zijn er nog te weinig recidieven om een analyse naar effectiviteit te kunnen uitvoeren. TC lijkt echter niet inferieur aan AC.

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat uit de studies waarin de taxanen een onderdeel van de behandeling vormen nog geen uniforme conclusies kunnen worden getrokken voor alle patiënten. Een uitzondering vormen wellicht de N+ patiënten jonger dan 50 jaar met een tumor met HER2-neu overexpressie. Adjuvante chemotherapie met 6 kuren TAC (T= docetaxel) kan voor deze hoog-risico patiënten als standaardbehandeling worden beschouwd, mits verantwoord gezien conditie en co-morbiditeit. Zes kuren FEC (met epirubicine 90 mg/m<sup>2</sup>) worden als alternatief beschouwd voor 6 kuren TAC.

Een anthracycline bevattend schema blijft (voorlopig) de algemene standaard behandeling. Een vergelijkende studie tussen 4 kuren AC en 5 of 6 kuren FEC/FAC ontbreekt echter. Omdat 4 kuren AC even effectief zijn gebleken als 6 kuren CMF,<sup>53</sup> 6 kuren FEC effectiever zijn dan 3 kuren FEC (bij gelijke dosering per kuur)<sup>63</sup> en 6 kuren (intensief gedoseerde) FEC superieur zijn aan 6 kuren CMF<sup>54</sup> wordt er aan getwijfeld of 4 kuren AC adequate chemotherapie is met name voor de patiënten met een hoog risico. Afwegende de mogelijk toegenomen effectiviteit van 5 kuren FEC t.o.v. 4 kuren AC voor de patiënten met een hoog risico en de extra toxiciteit voor de patiënten met een lager risico, bij welke groep de kans op overbehandeling toeneemt is gekozen voor 5 kuren FEC (of een vergelijkbaar anthracycline bevattend schema) als de standaard adjuvante chemotherapie. Indien 5 kuren FEC wegens bijkomende co-morbiditeit niet gegeven kunnen worden, blijven 4 kuren AC of 6 kuren CMF (klassiek) het alternatief.

#### **2.4.2. Hoge dosis chemotherapie**

De plaats van hoge dosis chemotherapie als adjuvante behandeling is nog niet uitgekristalliseerd. De follow-up van de studies is veelal nog te kort om een effect op de overleving te kunnen observeren en bijna alle studies zijn te klein om een klinisch belangrijk voordeel voor hoge dosis chemotherapie statistisch betrouwbaar te kunnen detecteren. Zes studies hebben, in een symmetrische studieopzet, de waarde van de toevoeging van hoge dosis chemotherapie aan conventionele behandeling onderzocht. Alle studies tonen minder recidieven in de hoge dosis arm van de studie, doch slechts in één studie is dit verschil significant.<sup>56, 64-68</sup> Na een follow-up van de 74 maanden toont de Nederlandse 4<sup>+</sup> studie een

significant verschil in de actuariële 5-jaars ziektevrije overleving ten gunste van de hoge dosis arm van 6,3% voor de gehele groep en 12% voor de patiënten met  $\geq 10$  positieve lymfeklieren.<sup>69</sup> Een niet geplande subgroepanalyse toont een significante 5-jaars overlevingswinst van 7% voor de patiënten met een tumor zonder HER2-neu overexpressie die behandeld zijn met hoge dosis chemotherapie. Adjuvante behandeling met 4 kuren FEC gevolgd door 1 kuur hoge-dosis chemotherapie kan overwogen worden bij patiënten jonger dan 50 jaar met 4 of meer positieve okselklieren, en een tumor zonder HER2-neu overexpressie. Deze behandeling wordt bij voorkeur in studieverband gegeven.

### **2.4.3. Endocriene therapie**

Adjuvante endocriene therapie voor postmenopauzale HR+ patiënten bestaat bij voorkeur uit sequentiële behandeling met 2-3 jaar tamoxifen gevolgd door 3-2 jaar een aromataseremmer. De totale duur van de behandeling is 5 jaar. Indien er een contra-indicatie voor één van beide middelen bestaat is 5 jaar behandelen met het middel waarvoor geen contra-indicatie bestaat het alternatief. Indien de tumor tevens HER2-neu overexpressie vertoont heeft 5 jaar behandeling met een aromataseremmer de voorkeur.

Adjuvante endocriene therapie voor premenopauzale HR+ patiënten bestaat uit (al dan niet door chemotherapie geïnduceerde) uitval van de ovariële functie, tamoxifen of beide. Er zijn onvoldoende gegevens voor superioriteit van één van deze modaliteiten, noch over de optimale duur van de ovariële uitval of tamoxifen behandeling. Geadviseerd wordt om te streven naar minimaal 5 jaar therapie. Dit betekent dat bij door chemotherapie of door LH-RH geïnduceerde uitval van de ovariële functie regelmatig controle van FSH en oestradiolspiegels op handhaving van het effect moet plaatsvinden. Er zijn nog geen studies die het effect van uitschakeling van de ovariële functie door een LH-RH analoog en de sequentiële behandeling tamoxifen gevolgd door een aromataseremmer hebben onderzocht. Ook ontbreken nog gegevens over de combinatie van een LH-RH analoog met een aromataseremmer bij premenopauzale patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie.

Stoppen met HRT bij postmenopauzale vrouwen zou men kunnen beschouwen als uitval van de ovariële functie.

Uitschakeling van de ovariële functie plus tamoxifen is voor premenopauzale patiënten met een ER+ en/of PgR+ tumor een acceptabel alternatief indien behandeling met chemotherapie op medische gronden niet gewenst is of indien de patiënte behandeling met chemotherapie afwijst.

Neoadjuvante endocriene therapie is onderzocht in enkele gerandomiseerde studies.<sup>70-73</sup> De kans op een respons en op een borstsparende behandeling i.p.v. een amputatie was groter na neoadjuvante behandeling met een aromataseremmer in vergelijking met tamoxifen. Onzekerheid bestaat er echter nog over de optimale duur van de behandeling voorafgaand aan de locale therapie, en over welke categorie patiënten voor deze therapie in aanmerking dient te komen. De oudere patiënte met een HR+ inoperabele tumor die wegens comorbiditeit niet in aanmerking komt voor chemotherapie kan een candidate zijn voor deze behandeling.

### **Conclusies**

Niveau 1	Sequentiële adjuvante endocriene therapie, bestaande uit 2-3 jaar behandeling met tamoxifen, gevolgd door 3-2 jaar een aromataseremmer, voor postmenopauzale HR + patiënten geeft een betere ziektevrije overleving van 4,7-8,8% in vergelijking met 5 jaar tamoxifen.  A2 Coombes, <sup>9</sup> Boccardo <sup>10</sup>
----------	---

Niveau 3	Uit experimenteel onderzoek en neoadjuvante studies blijkt dat HR+ tumoren met HER2-neu overexpressie beter reageren op aromataseremmers dan op tamoxifen.  C Ross, <sup>43</sup> Ellis, <sup>47</sup> Smith <sup>48</sup>
----------	--

Niveau 1	Bij premenopauzale HR+ patiënten geven uitval van de ovariële functie (al dan niet door chemotherapie geïnduceerd), tamoxifen, en beide behandelingsmodaliteiten een overlevingsvoordeel.  A1 EBCTCG <sup>1,2</sup> A2 Davidson, <sup>14</sup> Baum <sup>15</sup>
----------	--

Niveau 3*	Het is aannemelijk dat adjuvant 5 kuren FE <sub>90</sub> C effectiever zijn dan 4 AC kuren of 6 kuren CMF.  A2 Levine, <sup>54</sup> French Adjuvant Study Group, <sup>55</sup> Rodenhuis <sup>56</sup>
-----------	---

\* Er is geen directe vergelijking tussen 5 kuren FE<sub>90</sub>C en 4 AC of 6 CMF.

Niveau 3	Uit subgroepanalyses van twee studies lijkt het aannemelijk dat bij tumoren met HER2-neu overexpressie er een dosisafhankelijkheid is van anthracycline bevattende chemotherapie, en dat vervanging van 5-FU door docetaxel (6 kuren T <sub>75</sub> A <sub>50</sub> C versus FA <sub>50</sub> C) 14% winst in ziektevrije overleving na 5 jaar.  C Muss, <sup>45</sup> Martin <sup>46</sup>
----------	--

#### Advies N+ patiënten (tabel I en II)

Iedere patiënte met een N+ mammacarcinoom komt in principe in aanmerking voor adjuvante systemische therapie. De keuze van de soort therapie hangt af van de leeftijd en menopauzale status van de patiënte, de hormoonreceptor status en de HER2-neu status van de tumor.

- Premenopauzale N+ patiënten krijgen chemotherapie geadviseerd. Indien de tumor ER+ en/of PgR+ is, wordt aanvullend endocriene therapie geadviseerd.
- Postmenopauzale N+ patiënten van 50-69 jaar met een ER- en PgR- tumor, krijgen ook chemotherapie geadviseerd.
- Postmenopauzale N+ patiënten ouder dan 50 jaar met een ER+ en/of PgR+ tumor krijgen hormonale therapie geadviseerd. Bij N+ patiënten van 50-59 jaar (in goede conditie) wordt de hormonale therapie ook voorafgegaan door chemotherapie. Bij patiënten van 60-69 jaar is toevoeging van chemotherapie te overwegen bij gemotiveerde fitte patiënten met een slechte prognose door een groot aantal (bijv. 4 of

meer) positieve klieren.

- Aan patiënten van 70 jaar of ouder kan geen standaard advies m.b.t. de chemotherapie worden gegeven wegens het ontbreken van gegevens hierover.
- Voor de keuze van de verschillende chemotherapie regimes en hormonale manipulaties wordt verwezen naar de omkaderde conclusies en de tabellen. De chemotherapie dient optimaal gedoseerd te worden.

**Tabel I: Richtlijn adjuvante systemische therapie bij een N+ mammacarcinoom zonder HER2-neu overexpressie**

Hormoon Receptoren	Leeftijd / Menopauzale status / Aantal positieve klieren (N)			
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal		
		50-59 jaar	60-69 jaar	≥ 70 jaar
ER+ en/of PgR+	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC* + 5 jr tam. of LHRH of tam. + LHRH	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC + 2-3 jr tam. gevolgd door 3-2 jr aromataseremmer	<b>N1-3:</b> 2-3 jr tam. gevolgd door 3-2 jr aromataseremmer  <b>N ≥ 4:</b> 5 FEC + 2-3 jr tam. gevolgd door 3-2 jr aromataseremmer	<b>N ≥ 1:</b> 2-3 jr tam. gevolgd door 3-2 jr aromataseremmer
ER- en PgR-	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC*	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC	<b>N ≥ 1:</b> Geen advies mogelijk

\* Voor patiënten jonger dan 50 jaar met ≥ 4 pos. klieren is hoge dosis chemotherapie te overwegen, bij voorkeur in studieverband.  
tam: tamoxifen

**Tabel II: Richtlijn adjuvante systemische therapie bij een N+ mammacarcinoom met HER2-neu overexpressie**

Hormoon Receptoren	Leeftijd / Menopauzale status / Aantal positieve klieren (N)			
	Premenopauzaal	Postmenopauzaal		
		50-59 jaar	60-69 jaar	≥ 70 jaar
ER+ en/of PgR+	<b>N ≥ 1:</b> 6 TAC + 5 jr tam. of LHRH of tam. + LHRH*	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC + 5 jr aromataseremmer	<b>N1-3:</b> 5 jr aromataseremmer  <b>N ≥ 4:</b> 5 FEC + 5 jr aromataseremmer	<b>N ≥ 1:</b> 5 jr aromataseremmer
ER- en PgR-	<b>N ≥ 1:</b> 6 TAC	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC	<b>N ≥ 1:</b> 5 FEC	<b>N ≥ 1:</b> Geen advies mogelijk

*Advies N0 patiënten (tabel III en IV)*

N0 patiënten ouder dan 35 jaar met een tumor  $\leq 1$  cm en SBR graad I-III, een tumor van  $> 1-2$  cm SBR graad I/II en een tumor  $\geq 2-3$  cm SBR graad I krijgen standaard *geen* systemische therapie geadviseerd. Voor N0 patiënten van 35 jaar of jonger is bij deze tumorgrootte en graad (uitgezonderd de graad I tumoren  $\leq 1$  cm) systemische therapie wel te overwegen. (zie schema's)

N0 patiënten ouder dan 35 jaar met een tumor met ongunstige kenmerken:  $\geq 3$  cm, of  $> 1$  cm en SBR III, of  $\geq 2-3$  cm graad II komen voor systemische therapie in aanmerking.

- Premenopauzale patiënten krijgen chemotherapie geadviseerd gevolgd door endocriene therapie indien de tumor ER+ en/of PgR+ is.
- Postmenopauzale patiënten krijgen endocriene therapie geadviseerd indien de tumor ER+ en/of PgR+ is. (De toevoeging van chemotherapie is individueel te overwegen bij slechte prognose door grote tumor, uitgebreide angioinvasie of maligniteitsgraad III)
- Postmenopauzale patiënten met een ER- en/of PgR- tumor krijgen tot de leeftijd van 70 jaar chemotherapie geadviseerd.
- Aan patiënten van 70 jaar of ouder kan geen standaard advies m.b.t. de chemotherapie worden gegeven wegens het ontbreken van gegevens hierover.

De soort chemotherapie en endocriene therapie voor de N0 patiënten met een tumor zonder HER2-neu overexpressie is gelijk aan het advies gegeven bij de N+ patiënten in Tabel I. De chemotherapie voor de N0 patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie is ook gelijk aan het advies gegeven bij de N+ patiënten in Tabel I. De endocriene therapie voor de N0 patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie is gelijk aan het advies gegeven bij de N+ patiënten in Tabel II.

De chemotherapie dient optimaal gedoseerd te worden.

**Tabel III: Richtlijn adjuvante systemische therapie bij een N0 mammacarcinoom zonder HER2-neu overexpressie**

Tumor-grootte	Differentiatiegraad (SBR), Leeftijd		
	SBR I	SBR II	SBR III
$\leq 1$ cm	<b>Geen</b>	<b>Geen</b> <i><math>\leq 35</math> jaar:</i> <i>als N + patiënten tabel I<sup>o</sup></i>	<b>Geen</b> <i><math>\leq 35</math> jaar:</i> <i>als N + patiënten tabel I<sup>o</sup></i>
$> 1-2$ cm	<b>Geen</b> <i><math>\leq 35</math> jaar:</i> <i>als N + patiënten tabel I<sup>o</sup></i>	<b>Geen</b> <i><math>\leq 35</math> jaar:</i> <i>als N + patiënten tabel I<sup>o</sup></i>	Als N+ patiënten tabel I <sup>o</sup>
$\geq 2-3$ cm	<b>Geen</b> <i><math>\leq 35</math> jaar:</i> <i>als N + patiënten tabel I<sup>o</sup></i>	Als N+ patiënten tabel I <sup>o</sup>	Als N+ patiënten tabel I <sup>o</sup>
$> 3$ cm	Als N+ patiënten tabel I <sup>o</sup>	Als N+ patiënten tabel I <sup>o</sup>	Als N+ patiënten tabel I <sup>o</sup>

<sup>o</sup> Voor postmenopauzale patiënten met een ER+ en/of PgR+ tumor is de toevoeging van

chemotherapie individueel te overwegen bij slechte prognose door grote tumor, uitgebreide angiïnvasie of graad III.

**Tabel IV: Richtlijn adjuvante systemische therapie bij een N0 mammacarcinoom met HER2-neu overexpressie**

Tumor-grootte	Differentiatiegraad (SBR), Leeftijd		
	SBR I	SBR II	SBR III
≤ 1 cm	<b>Geen</b>	<b>Geen</b> <i>≤35 jaar:</i> <i>als N + patiënten, tabel I</i>	<b>Geen</b> <i>≤35 jaar:</i> <i>als N + patiënten, tabel I</i>
>1-2 cm	<b>Geen</b> <i>≤35 jaar:</i> <i>als N + patiënten, tabel I</i>	<b>Geen</b> <i>≤35 jaar:</i> <i>als N + patiënten, tabel I</i>	Chemotherapie: <i>als N+ patiënten tabel I,</i> Endocriene therapie: <i>als N+ patiënten tabel II</i>
≥ 2–3 cm	<b>Geen</b> <i>≤35 jaar:</i> <i>als N + patiënten, tabel I</i>	Chemotherapie: <i>als N+ patiënten tabel I,</i> Endocriene therapie: <i>als N+ patiënten tabel II</i>	Chemotherapie: <i>als N+ patiënten tabel I,</i> Endocriene therapie: <i>als N+ patiënten tabel II</i>
≥ 3 cm	Chemotherapie: <i>als N+ patiënten tabel I,</i> Endocriene therapie: <i>als N+ patiënten tabel II</i>	Chemotherapie: <i>als N+ patiënten tabel I,</i> Endocriene therapie: <i>als N+ patiënten tabel II</i>	Chemotherapie: <i>als N+ patiënten tabel I,</i> Endocriene therapie: <i>als N+ patiënten tabel II</i>

## 2.5. Volgorde chemotherapie en radiotherapie

Er zijn 2 fase-III trials verricht waarin de volgorde van adjuvante chemotherapie en radiotherapie centraal stond. De eerste studie fase III studie omvat in totaal 244 patiënten welke borstsparend zijn behandeld.<sup>74</sup> De mediane duur van de follow-up was 58 maanden. Uitstel van bestraling leidde tot een grotere kans op een locoregionaal recidief. Uitstel van chemotherapie leidde tot een grotere kans op haematogene metastasering. De overleving verschilde niet significant tussen de twee groepen. Inmiddels is er een update van deze studie in abstractvorm verschenen. Er zijn bij de follow-up duur van 135 maanden geen significante verschillen tussen het percentage lokale recidieven, ziektevrije overleving noch de totale overleving.<sup>75</sup> Van een tweede fase-III trial over dit onderwerp zijn slechts gegevens bekend in abstractvorm. Dit betreft een studie van 248 klierpositieve patiënten welke niet borstsparend werden behandeld.<sup>76</sup> Er werd gerandomiseerd tussen: radiotherapie gevolgd door CMF, een sandwich behandeling: 3 x CMF-RT - 3 x CMF of CMF gevolgd door radiotherapie. De lokale controle na 10 jaar was significant beter in de eerste twee groepen vergeleken met die van de derde groep. De overleving tussen de 3 groepen verschilde niet significant. In een review van Huang et al. wordt aangegeven dat bestraling (zowel na sparende als na ablatieve behandeling) toegediend langer dan 8 weken na chirurgie (na 5 jaar follow-up) leidt tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief (OR 1,6). Radiotherapie na adjuvante chemotherapie leidt ook tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief (OR 2,2).<sup>77</sup>

Onderzoek naar het optreden van metastasering op afstand en naar de overleving is in deze gepoolde-analyse echter niet meegenomen.

Adjuvante chemotherapie en radiotherapie kunnen in principe ook gelijktijdig worden gegeven. Hierover zijn geen gegevens bekend van vergelijkende studies. De ervaring is echter dat gelijktijdige behandeling met anthracycline bevattende chemotherapie en radiotherapie leidt tot meer toxiciteit. Daarom wordt het simultaan toedienen van deze twee therapie modaliteiten ontraden. CMF respectievelijk CF en radiotherapie kan simultaan worden toegediend.<sup>78,79</sup> Zowel voor de chemotherapie als voor de radiotherapie is uitstel tot na het beëindigen van de eerst toegepaste therapie niet gewenst, hoewel gerandomiseerd onderzoek naar de optimale volgorde van beide modaliteiten ontbreekt.

### Conclusies

Niveau 3	<p>Het is niet bekend wat de optimale volgorde van adjuvante chemotherapie en radiotherapie is. Er lijkt geen invloed te zijn op de totale overleving.</p> <p>Uitstel (zowel na sparende als na ablatieve behandeling) van bestraling langer dan 8 weken na chirurgie leidt tot een vergrote kans op een locoregionaal recidief (OR 1,6). Dit geldt ook indien dit uitstel het gevolg is van voorafgaand gegeven adjuvante chemotherapie (OR 2,2).</p> <p>A2 <i>Recht</i><sup>74</sup> C <i>Huang</i><sup>77</sup></p>
Niveau 3	<p>Het gelijktijdig toedienen van anthracycline bevattende adjuvante chemotherapie en radiotherapie leidt tot een grote kans op toxiciteit. Het simultaan toedienen van CMF en radiotherapie leidt tot een beperkte mate van toxiciteit.</p> <p>C <i>Dubey</i>,<sup>78</sup> <i>Markiewicz</i>,<sup>79</sup> <i>Fiets</i><sup>80</sup></p>

### Advies

Op basis van 'te verwachten overlevingswinst' valt geen uitspraak te doen over de optimale volgorde van radiotherapie en chemotherapie.

Op basis van 'te verwachten verbeterde locoregionale controle' lijkt het eerst toedienen van radiotherapie de voorkeur te hebben.

Het gelijktijdig toedienen van radiotherapie en chemotherapie (met name geldt dit voor anthracycline bevattende schemata) wordt ontraden.

## 2.6. Voorlichting en communicatie

Uit de huidige literatuur blijkt dat bij patiënten die verwezen zijn voor adjuvante systemische behandeling, de kennis over deze behandeling beperkt is en de verwachtingen van de adjuvante systemische therapie soms bovenmatig hoog gespannen zijn.<sup>49</sup> Ook blijken de meningen van patiënten onderling en artsen uiteen te lopen wat betreft welk percentage winst in overleving acceptabel is om behandeling met cytostatica te ondergaan.<sup>50,51</sup>

Uit onderzoek blijkt dat indien patiënten worden betrokken in de keuze van behandeling de tevredenheid over de behandeling groter is en de kans op negatieve gevoelens en angsten kleiner.

Het toepassen van programma's zoals Adjuvant! ([www.adjuvantonline.com](http://www.adjuvantonline.com)) waarmee zowel de prognose als de relatieve en absolute winst van aanvullende behandelingen op individuele basis kunnen worden ingeschat, kan een belangrijk hulpmiddel zijn bij het kiezen voor adjuvante systemische behandeling.<sup>81</sup>

### Conclusie

Niveau 3	<p>Uit de literatuur blijkt dat er bij patiënten veel onduidelijkheid bestaat over de prognose van hun ziekte en de resultaten van systemische behandeling.</p> <p>C      <i>Linley,<sup>49</sup> Ravdin,<sup>50</sup> Jansen<sup>51</sup></i></p>
----------	--

Er bestaat veel schriftelijk voorlichtingsmateriaal over chemotherapie en hormonale therapie, dat gebruikt kan worden ter ondersteuning van het persoonlijk gesprek en de behandelkeuze. Hierin worden naast de verschijnselen als misselijkheid, haaruitval, slijmvlies- en beenmergtoxiciteit ook de bijzondere klachten betrokken die gerelateerd kunnen zijn aan de behandeling met chemotherapie, zoals vermoeidheid, stemmingswisselingen, een veranderde seksuele beleving en het mogelijk optreden van de menopauze. Er is ook aandacht nodig voor niet hormonaal werkende anticonceptie. Patiënten die tamoxifen gedurende 5 jaar krijgen voorgeschreven dienen geïnformeerd te worden over het feit dat onder deze behandeling de kans op het ontstaan van een endometriumcarcinoom met een factor 4-5 toeneemt. Deze informatie dient in perspectief gezet te worden met de winst in overleving door de afname van sterfte aan mammacarcinoom.

Aan de patiënte dient te worden uitgelegd waarom zowel de chemotherapie als de radiotherapie geïndiceerd is. Ook moet worden aangegeven dat de optimale volgorde van de twee behandelingen niet goed is vastgesteld.

Aan de hand van de bevindingen in het gesprek tussen zorgverlener en patiënte kan zondig specifieke hulpverlening worden ingeschakeld.

#### *Advies*

Bij de voorlichting over systemische behandeling dienen aard, doel en bijwerkingen uitvoerig te worden besproken en zo uitgebreid mogelijk met schriftelijk voorlichtingsmateriaal te worden ondersteund.

## **2.7. Osteoporose preventie**

Door uitval van de ovariële functie, als bijwerking van de chemotherapie of t.g.v. sommige endocriene therapieën bestaat er een verhoogde kans op het optreden van osteoporose. Veel borstkankerpatiënten worden door de behandeling al op jonge leeftijd geconfronteerd met uitval van de ovariële functie. In de CBO richtlijn Osteoporose 2002 staat vroege menopauze echter niet vermeld als indicatie voor een botdichtheidsmeting (BMD).<sup>82-85</sup> Prospectief onderzoek heeft namelijk niet aangetoond dat vroege menopauze een consistente factor is voor het optreden van o.a. heupfracturen. Een BMD meting wordt in de richtlijn alleen geadviseerd voor opsporing van osteoporose en niet voor screening van de populatie. Een gefundeerde richtlijn voor osteoporose profylaxe bij de groep patiënten bij wie de menopauze op jonge leeftijd optreedt is derhalve niet te geven. Het is verstandig de adviezen uit de richtlijn Osteoporose 2002 ook voor deze patiëntengroep te gebruiken, met dien verstande dat de leeftijdsgrenzen voor een BMD meting (na het optreden van fracturen of bij aanwezige risicofactoren) mogelijk dienen te worden aangepast bij een op jonge leeftijd opgetreden postmenopauzale status.

Tijdens behandeling met aromataseremmers is er een verhoogde kans op het optreden van osteoporose en botfracturen. Ook voor deze patiëntencategorie is het verstandig de adviezen uit de richtlijn Osteoporose 2002 aan te houden.



## Conclusie

Niveau 4	Vroeg ingetreden menopauze en gebruik van aromataseremmers zijn risicofactoren voor het optreden van osteoporose. Het is niet aangetoond dat botdichtheidsmetingen als leidraad om interventies te verrichten zinvol is om fracturen te voorkomen.  C CBO, <sup>82</sup> Ramaswamy, <sup>84</sup> Dowsett <sup>85</sup>
----------	---

## Advies

Voor behandeling van osteoporose bij patiënten met een mammacarcinoom wordt verwezen naar de CBO richtlijn osteoporose.

## 2.8. Adjuvante systemische therapie tijdens zwangerschap

Er is geen prospectief gerandomiseerd onderzoek verricht naar de effecten van (adjuvante) systemische therapie op het ongeboren kind. Alle gegevens zijn verkregen uit retrospectief casuonderzoek. Adjuvante hormonale therapie is niet mogelijk tijdens de zwangerschap.<sup>86</sup> Adjuvante chemotherapie dient gedurende het eerste trimester van de zwangerschap vermeden te worden, omdat in deze periode het risico op het induceren van congenitale aandoeningen groot is.<sup>87-90</sup> Adjuvante chemotherapie met AC of FAC tijdens het 3<sup>e</sup> (en 2<sup>e</sup>) trimester van de zwangerschap lijkt te verdedigen als uitstel voor de moeder niet verantwoord is.<sup>91</sup> Uit de case-reports en de MD Anderson studie blijkt dat chemotherapie gegeven in het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester geen toename geeft van congenitale aandoeningen in vergelijking met de normale bevolking.<sup>87,88</sup> Ook de eerdere observaties van een laag geboortegewicht bij kinderen die in utero waren blootgesteld aan cytostatica werd niet gevonden in de studie van Berry et al.<sup>87</sup> De ontwikkeling van kinderen die geboren zijn na blootstelling aan chemotherapie in utero lijkt normaal, echter de follow-up is over het algemeen nog kort.<sup>91</sup> Bij zwangerschap mag geen methotrexaat worden gegeven. Neutropenie bij de partus dient voorkomen te worden.<sup>90,91</sup>

## Advies

Adjuvante chemotherapie met AC of FAC tijdens het 3<sup>e</sup> (en 2<sup>e</sup>) trimester van de zwangerschap lijkt te verdedigen als uitstel voor de moeder niet verantwoord is. Behandeling van een zwangere vrouw dient in nauw overleg met de gynaecoloog te gebeuren. Bij zwangerschap mag geen methotrexaat worden gegeven. Neutropenie bij de partus dient voorkomen te worden.

## 2.9. Infrastructuur

De indicatie voor behandeling met adjuvante systemische therapie dient in multidisciplinair overleg te worden gesteld. Behandeling met adjuvante systemische therapie (endocriene therapie, chemotherapie of beide) behoort te worden gegeven door internist-oncologen met aantoonbare expertise in de behandeling van borstkanker. Indien bij de behandeling adjuvante endocriene therapie of chemotherapie geadviseerd wordt, moet gewaakt worden voor onnodige vertraging bij het starten van deze behandeling.<sup>92</sup> Chemotherapie dient te worden gegeven in centra waarin ervaring bestaat met het geven van chemotherapie en de behandeling dient te worden toegediend onder toezicht van de internist-oncoloog die lid is van het mammateam. Effectieve toepassing van deze behandelingen vereist de aanwezigheid van een arts of van een specialistisch verpleegkundige die in staat is de

middelen intraveneus toe te dienen en die werkt onder supervisie van de specialist met expertise op het gebied van medicinale behandelingen van kanker. Er moet voldoende ondersteuning zijn van een apotheek met ervaring in de bereiding van cytostatica. Tevens moeten er de benodigde faciliteiten en medische ondersteuning zijn voor het geval zich complicaties voordoen. Het personeel moet hiervan op de hoogte zijn. Ook aan huisartsen moet informatie verstrekt worden hoe van deze faciliteiten gebruik te maken.

#### *Advies*

Behandeling met adjuvante systemische therapie (endocriene therapie, chemotherapie of beide) dient te geschieden door daarvoor gekwalificeerde internist-oncologen en verpleegkundigen in een voor de behandelingen geoutilleerd ziekenhuis.

#### *Literatuur*

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348: 1189-96.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
4. Levine M for The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-positive breast cancer. *CMAJ* 2001; 164: 644-6.
5. Levine M for The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Adjuvant systemic therapy for women with node-negative breast cancer (summary of the 2001 update). *CMAJ* 2001; 164: 213.
6. Cardoso F, Piccart M. The best use of chemotherapy in the adjuvant setting. *Breast* 2003; 12: 522-8.
7. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. The ATAC Trialist's Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: results of the ATAC trial efficacy and safety update analysis. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
8. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-802.
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Phil M, Paridaens R, Jassem J, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350 : 1081-92.
10. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Massobrio M, Porpiglia M, et al. Anastrozole appears superior to tamoxifen in women already receiving adjuvant tamoxifen treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82 (suppl 1) S6, abstr. 3.
11. Davidson NE. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *J. Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30: 67-71.
12. Pagani O, O'Neill A, Castiglione M, Gelber RD, Goldhirsch A, Rudenstam CM. et al. Prognostic impact of amenorrhea after adjuvant chemotherapy in premenopausal breast cancer patients with axillary node involvement: results of the IBCSG trial VI. *Eur J Cancer* 1998; 34: 632-40.
13. Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R. Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer: prognostic role and clinical implications. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 43: 183-90.
14. Davidson N, O'Neill S, Vukov CK. Effect of chemo-hormonal therapy in premenopausal Node +, receptor +, breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup trial (INT

- 01-01). Breast 1999; 232-3.
15. Baum M, Houghton J, Odling-Smee W On behalf of the ZIPP Group. Adjuvant Zoladex in premenopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP trial. Breast 2001; S32-3.
  16. Boccardo F, Rubagotti A, Amaroso D, Mestiti M, Romeo D, Sismondi GM. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer adjuvant Study Group 02 randomized trial. J Clin Oncol 2000; 18: 2718-27.
  17. Jakesz, Hausmaniger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T et al. Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer- Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. J Clin Oncol 2002 ; 20: 4621-27.
  18. Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor and 1-3 node-positive tumor: results of the FASG 06 trial Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 72a (abstr 279).
  19. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, Fogelman I et al. Survival analyses from the ZEBRA study. Goserelin versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. Eur J Cancer 2003; 39: 1711-17.
  20. No authors listed. Adjuvant ovarian ablation versus CMF chemotherapy in premenopausal women with pathological stage II breast carcinoma: the Scottish trial. Scottish Cancer Trials Breast Group and ICRF Breast Unit, Guy's Hospital, London. Lancet 1993; 341: 1293-8.
  21. Ejlertsen B, Dombrowsky p, Mouridsen HT, Kamby C, Kjaer M, Rose C, et al. Comparable effect of ovarian ablation and CMF chemotherapy in premenopausal hormone receptor positive breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 66a (abstr 248).
  22. Mansour EG, Gray R, Shatila AH, Tormey DC, Cooper MR, Osborne CK, et al. Survival advantage of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer: ten-year analysis; an Intergroup Study. J Clin Oncol 1998; 16: 3486-92.
  23. Fisher B, Dignam J, Mamounas EP, Constantino JP, Wikerham DL, Redmond C, et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer patients with estrogen receptor-negative tumors: eight-year result from National Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13. J Clin Oncol 1996; 14: 1982-92.
  24. Coates A. International Breast Cancer Study Group trials. Recent Results Cancer Res 1998; 152: 429-40.
  25. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 2003; 95: 1833-46.
  26. International Breast Cancer Study Group (IBCSG). Endocrine responsiveness and tailoring adjuvant therapy for postmenopausal lymph node-negative breast cancer: A randomized trial. J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1054-65.
  27. Rosen PP, Groshen S, Saigo PE, Kinn DW, Hellman S. Pathological prognostic factors in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) breast carcinoma: a study of 644 patients with median follow-up of 18 years. J Clin Oncol 1989; 63: 181-7.
  28. Grogan M, Tabar L, Chua B, Chen HH, Boyages J. Estimating the benefits of adjuvant systemic therapy for women with early breast cancer. Br J Surg; 2001; 88: 1513-8.
  29. Hery M, Delozier T, Ramaioli A, Julien JP, de Lafontan B, Petit T, et al. Natural history of node-negative breast cancer: are conventional prognostic factors predictors of time to relapse? Breast 2002, 11: 442-8.
  30. Boyages J, Chua B, Taylor R, Bilous M, Salisbury E, Wilcken N, et al. Use of the St Gallen classification for patients with node-negative breast cancer may lead to overuse of adjuvant

- chemotherapy. *Br J Surg* 2002; 89: 789-96.
31. Chia SK, Speers C, Bryce CJ, Hayes MM, Olivotto I. Ten-year outcomes in a population-based cohort of node-negative, lymphatic, and vascular invasion-negative early breast cancers without adjuvant therapies. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1630-7.
  32. Goldhirsch A, Wood W, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 3357-65.
  33. Albain KS, Allred DC, Clark GM. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1994; 16: 35-42.
  34. Walker RA, Lees E, Webb MB, Dearing SJ. Breast carcinomas occurring in young women (< 35 years) are different. *Br J Cancer* 1996; 74: 1796-1800.
  35. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996; 77: 97-103.
  36. Henderson IC, Patek AJ. Are breast cancers in young women qualitatively distinct? *Lancet* 1997; 349: 1488-9.
  37. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Collins J, Thurlimann B, et al. Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogenreceptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000; 355: 1869-74.
  38. Dixon JM, Hortobagyi G. Treating young patients with breast cancer. The evidence suggests that all should be treated with adjuvant therapy. *BMJ* 2000; 320: 457-8.
  39. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M. Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *BMJ* 2000; 320: 474-9.
  40. Goldhirsch A, Gelber RD, Yothers G, Gray RJ, Green S, Bryant J. Adjuvant therapy for very young women with breast cancer: need for tailored treatments. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:44-51.
  41. Tjan-Heijnen VCG, Bult P, de Widt-Levert LM, Ruers ThJ, Beex LVAM. Micrometastases in axillary lymph nodes: an increasing classification and treatment dilemma in breast cancer due to the introduction of the sentinel node procedure. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 70: 81-8.
  42. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
  43. Ross JS, Fletcher JA. The HER-2/neu oncogene in breast cancer ; Prognostic factor, predictive factor, and target for therapy. *The Oncologist* 1998 ; 3 : 237-52.
  44. Di Leo A, Gancberg D, Larsimont D, Tanner M, Jarvinen T, Rouas G, et al. Her2 amplification and topoisomerase II alpha gene aberrations as predictive markers in node-positive breast cancer patients randomly treated either with an anthracycline-based therapy or with cyclophosphamide, methotrexate, and 5-fluorouracil. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 1107-16.
  45. Muss HB, Thor AD, Berry DA, Kute T, Liu ET, Koerner F, et al. c-erbB-2 Expression and response to adjuvant therapy in women with node-positive early breast cancer. *NEJM* 1994; 330: 1260-6.
  46. Martin M, Pienkowski T, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver CH Tomiak E, et al. TAC improves disease-free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients. BCIRG 001, 55 months follow-up Presented at the 26<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 3, 2003.
  47. Ellis MJ, Coop B, Singh A, Mauriac L, Llombert-Cussac A, Janicke F. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3808-16.
  48. Smith I, Dowsett M on behalf of the IMPACT trialists. Comparison of anastrozole vs tamoxifen alone and in combination as neoadjuvant treatment of estrogen receptor-positive (ER+) operable breast cancer in postmenopausal women: the IMPACT trial. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 82: S6 (abstr. 1).

49. Lindley C, Vasa S, Sawyer WT, Winer EP. Quality of life and preferences for treatment following systemic adjuvant therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1380-7.
50. Ravdin PM, Siminoff IA, Harvey JA. Survey of breast cancer patients concerning their knowledge and expectations of adjuvant therapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 515-21.
51. Jansen SJT, Kievit J, Nooij MA, de Haes JCJM, Overpelt E, van Slooten H. Patients preferences for adjuvant chemotherapy in early-stage breast cancer: is treatment worthwhile. *Br J Cancer* 2001; 84: 1577-85.
52. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer . Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer. *CMAJ* 1998; 158: 1-83
53. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C, Margolese RG, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer patients with tamoxifen non responsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1483-96.
54. Levine M, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*; 16: 2651-8.
55. French Adjuvant Study Group. Benefit of a high-dose epirubicin regimen in adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer patients with poor prognostic factors: 5-year follow-up results of French Adjuvant Study group 05 Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 602-11.
56. Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, Wagstaff J, Richel DJ, Nooij MA, et al. on behalf of the Netherlands Working Party on Autologous Transplantation in Solid Tumors. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 7-16.
57. Nowak AK, Wilcken NR, Stockler, Ghersi D. Systematic review of taxane-containing versus non-taxane-containing regimens for adjuvant and neoadjuvant treatment of early breast cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 372-80.
58. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, Cirincione CT, Goldstein LJ, Martino S, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 976-83.
59. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fisher b, Atkins JN, Fehrenbacher L, et al. Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: Results from NSABP B-28. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:4 (abstr 12), 2003.
60. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, Booser DJ, Ibrahim NK, Rahm Z, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 1073-9.
61. Martin M. Prophylactic growth factor (GF) support with adjuvant Docetaxel, doxorubicin, and Cyclophosphamide (TAC) for node-negative breast cancer (BC). An interim safety analysis of the GEICAM 9805 study. [www.asco.org](http://www.asco.org).
62. Jones SE, Savin MA, Asmar L, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, et al. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of doxorubicin/cyclophosphamide to 4 courses of docetaxel/cyclophosphamide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 59 (abstr 59).
63. French Adjuvant Study Group: Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal , node-positive breast cancer patients: 10 year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 298-305.
64. Tallman MS, Gray R, Robert NJ, LeMaistre CF, Osborne CK, Vaughan WP, et al. Conventional

- adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 17-26.
65. Peters WP, Rosner G, Vredenburg J, Shpall EJ, Crump M, Marks I, et al. Updated results of a prospective, randomised comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes (LN): CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC Ma-13. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 81.
  66. Roche H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control*. 2003; 10: 42-7.
  67. Tokuda Y, Tajima T, Narabayashi M, Takeyama K, Watenake T, Fukutoni T, et al. Randomized phase III study of high-dose chemotherapy with autologous stem cell support as consolidation in high-risk postoperative breast cancer: Japan Clinical Oncology Group (JCOG9208). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 38a (abstr. 148).
  68. Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH, Baars JW, Peterse JL, van de Vijver MJ, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement : final analysis with 7 years of follow-up. *Ann Oncol* 2002; 13: 689-98.
  69. Rodenhuis S, van Tinteren H voor de NWOAST: Update januari 2004 van de Nederlandse studie naar het effect van hoge dosis chemotherapie met stamceltransplantatie bij hoog risico mammacarcinoom (N4+ studie). Rapportage aan CvZ, verzonden aan CvZ en Ministerie van VWS 18-2-2004.
  70. Dixon JM, Renshaw L, Bellamy C, Stuart G, Hoctin-Boes G, Miller WR. The effects of neoadjuvant anastrozole (arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2229-35.
  71. Ellis MJ, Rosen E, Dressmann H, Marks J. Neoadjuvant comparisons of aromataseinhibitors and tamoxifen; pretreatment determinants of response and on-treatment effect. *J steroid Biochem Molec Biol* 2003; 86 : 301-7
  72. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-cussac A, Eremin J, Vinholes J. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001; 12: 1527-32.
  73. Dixon JM, Anderson T, Miller WR. Phase II b study of neoadjuvant exemestane (EXE) in locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 (40b) (abstr 1908).
  74. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early stage breast cancer. *New Engl J Med* 1996; 334: 1356-61.
  75. Bellon JR, Come SE, Gelman RS, Henderson IC, Shulman LN, Silver B, et al. Sequencing of chemotherapy and radiation therapy for patients with early stage breast cancer: updated results of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol* 2001; 51: (suppl 1) 2-3 (abstract).
  76. Lara JP, Garcia PJ, Pedraza V. Adjuvant combined modality treatment in high risk breast cancer patients: Ten years results (abstract) 5th EORTC Breast Cancer Working Conference; A293, 1991.
  77. Huang J, Barbera L, Brouwers M, Browman G, Mackillop WJ. Does delay in starting treatment affect the outcomes of radiotherapy? A systematic review. *J Clin Oncol* 2003; 21: 555-63.
  78. Dubey A, Recht A, Come SE, Gelman RS, Silver B, Harris JR, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early stage breast cancer : results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 877-84.
  79. Markiewicz DA, Fox KR, Schultz DJ, Harris EER, Haas JA, Glick JH, et al. Concurrent chemotherapy and radiation for breast conservation treatment of early-stage breast cancer. *The Cancer Journal from Scientific American*. 1998; 3: 185-93.
  80. Fiets WE, van Helvoirt RP, Nortier JW, van der Tweel I, Struikmans HW. Acute toxicity of concurrent adjuvant radiotherapy and chemotherapy (CMF or AC) in breast cancer patients; a

- prospective, comparative, non-randomised study. Eur J Cancer 2003; 39: 1081-8.
81. Baum M, Ravdin PM. Decision-making in early breast cancer : guidelines and decision tools. Eur J Cancer 2002; 38: 745-9.
  82. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Osteoporose. Tweede herziene richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.
  83. Pols HAP, Wittenberg J. CBO-richtlijn Osteoporose (tweede herziening). Ned Tijdschr Geneeskd 2002; 146: 1359-63.
  84. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. Semin Oncol 2003; 30: 763-75.
  85. Dowsett M. Origin and characteristics of adverse events in aromatase inhibition therapy for breast cancer. Semin Oncol 2003; 30 (suppl 14): 58-69.
  86. Moore HC, Foster RS. Breast cancer and pregnancy. Semin Oncol 2000; 27: 646-53.
  87. Partridge AH, Garber JE. Long-term outcomes of children exposed to antineoplastic agents in utero. Semin Oncol 2000; 27: 712-6.
  88. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, Parisi VM, Booser DJ, Singletary SE, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17: 855-61.
  89. Buekers TE, Lallas TA. Chemotherapy in pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 1998; 25: 323-9.
  90. Ebert U, Löffler H, Kirch W. Cytotoxic therapy and pregnancy. Pharmacol Ther 1997; 74: 207-20.
  91. Rugo HS. Management of breast cancer diagnosed during pregnancy. Current Treatment Options in Oncology. 2003; 4: 165-73.
  92. Colleoni M, Bonetti M, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Price K, et al. Early start of adjuvant chemotherapy may improve treatment outcome for premenopausal breast cancer patients with tumors not expressing estrogen receptors. J Clin Oncol 2000; 3: 584-90.

## HOOFDSTUK 3. LOKAAL UITGEBREID MAMMACARCINOOM

### *Inleiding*

Van oudsher was lokaal uitgebreid mammacarcinoom synoniem met irresectabel mammacarcinoom. In de jaren vijftig werden irresectabiliteitscriteria geformuleerd door Haagensen et al.<sup>1</sup> Met name het bestaan van huid oedeem (peau d'orange), ulceratie, huidsatellieten, inflammatoir carcinoom (T4), aan elkaar of de thoraxwand gefixeerde palpabele okselklieren (N2), infra- of supraclaviculaire, of parasternale palpabele klieren (N3) of (door de tumorgroei veroorzaakt) lymfoedeem van de arm was een teken van irresectabiliteit. Patiënten met deze stadia van de ziekte hadden na radicale mastectomie een zeer slechte prognose en daarenboven een hoge kans op een locoregionaal recidief.

Hiernaast verrichtte Haagensen bij patiënten met klinisch operabele ziekte de zogenoemde triple biopsie, waarbij laag uit de oksel, infraclaviculair en parasternaal een lymfklierbiopsie werd verricht.<sup>2</sup> Indien de parasternale of infraclaviculaire biopsie tumor positief waren bleek de prognose even slecht als die van klinisch inoperabele patiënten en werden ze ook als inoperabel beschouwd. De infraclaviculaire biopsie is in delen van Nederland tot in de jaren negentig van de twintigste eeuw als operabiliteitscriterium gehanteerd en bleek ook hier een ongunstige prognose te voorspellen, vergelijkbaar met die van klinisch irresectabele ziekte.<sup>3-5</sup>

Aanvankelijk werd voor lokaal uitgebreid mammacarcinoom het onder controle houden van de lokale ziekte met zo min mogelijk mutilatie als voornaamste behandelingsdoel beschouwd en werden patiënten behandeld met radiotherapie alleen. In de jaren zeventig en tachtig bestond de hoop dat adjuvante systemische behandeling de prognose zou kunnen verbeteren en werd de behandeling intensiever. Ook wegens tegenvallende lokale controle van alleen radiotherapie werden neo-adjuvante systemische behandeling en chirurgie aan het behandelings arsenaal toegevoegd ter verbetering van de locoregionale controle.<sup>6</sup> Met de toenemende intensiviteit van de behandeling (chemotherapie, chirurgie, radiotherapie, hormonale therapie) zowel bij de locoregionaal uitgebreide carcinomen als bij de geopereerde carcinomen met meer dan 4 tumorpositieve klieren verloor de infraclaviculaire biopsie als stadiëringsinstrument grotendeels zijn waarde.

Met de neo-adjuvante chemotherapie werden sommige, aanvankelijk irresectabele, tumoren kleiner en toegankelijk voor borstsparende chirurgie, en tegenwoordig worden ook grote lokale tumoren (> 5cm; T3) zonder verdere klinische tekenen van irresectabiliteit tot de groep van lokaal uitgebreide borstkanker gerekend en behandeld met neo-adjuvante chemotherapie, chirurgie, radiotherapie en hormonale behandeling (indien hormoonreceptor positief).<sup>6-8</sup>

Een supraclaviculaire palpabele kliermetastase werd volgens de UICC TNM classificatie beschouwd als een metastase op afstand (M1).<sup>9</sup> Volgens de nieuwe classificatie (2002, bijlage 1) wordt het echter als regionaal uitgebreide ziekte beschouwd (N3c). Dit doet recht aan het feit dat patiënten in dit stadium van de ziekte, indien geen simultane metastasen op afstand bestaan veelal toch hetzelfde behandeld worden als andere patiënten met een locoregionaal uitgebreide ziekte. Dit ter verkrijging van optimale locoregionale controle.

### *Definitie*

Onder locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom wordt verstaan: mammacarcinoom dat irresectabel is op basis van de klassieke irresectabiliteitscriteria: huid oedeem (peau d'orange), ulceratie, huidsatellieten, inflammatoir carcinoom, ingroei in de thoraxwand (T4),



aan elkaar en/of diepgelegen structuren gefixeerde lymfklieren (N2) of parasternale, infraclaviculaire en/of supraclaviculaire palpabele lymfklieren (N3). Daarnaast vallen grote primaire tumoren (> 5 cm; T3) onder deze categorie. (T3, T4, elke N, M0; Elke T, N2 of 3, M0)

### 3.1. Diagnostiek

De diagnostiek van locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom is in principe niet anders dan die van de vroegere stadia borstkanker. De tumor is veelal klinisch palpabel en toegankelijk voor radiologische diagnostiek en cytologische punctie. Aangezien meestal zal worden gekozen voor behandeling met neo-adjuvante chemotherapie, en het niet zeker is dat na chemotherapie nog vitaal tumorweefsel zal kunnen worden verkregen, is het raadzaam vóór de behandeling een histologische diagnose te stellen met een dikke naaldbiopsie, waarbij ook de hormoonreceptoren en andere prognostische kenmerken worden geanalyseerd. Ook is het raadzaam het bestaan van lymfkliermetastasen met een (eventueel echogeleide) cytologische punctie te bevestigen. Bij locoregionaal uitgebreide ziekte is de kans op synchrone afstandsmetastasering groter dan bij een vroeger stadium borstkanker.<sup>10-12</sup> Bij het bestaan van synchrone metastasen op afstand kan de aard en de intensiviteit van de multidisciplinaire behandeling variëren. De behandelingskeuzes zijn dan afhankelijk van de aard en de prognostische betekenis van de locoregionale situatie en de afstandsmetastasen, en moeten in multidisciplinair verband op individuele basis gemaakt worden. Derhalve wordt een stadiëringsonderzoek bestaande uit een thoraxfoto, een skeletscintigrafie en een echografie van de lever ter uitsluiting van synchrone afstandsmetastasering aanbevolen.

### 3.2. Behandeling

Locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom is bij uitstek een ziekte waarbij multidisciplinaire behandeling op zijn plaats is. De prognose van een patiënte met locoregionaal uitgebreide ziekte is slechter dan die van een patiënte met zogenoemde 'early disease'. De 5-jaars overleving is 40-60% en de 10 jaars overleving ongeveer 25%, afhankelijk van de tumorload. Genezing is niet uitgesloten en de behandeling is curatief van opzet. Een aparte categorie vormt het inflammatoire carcinoom of mastitis carcinomatosa, dat zich kenmerkt door diffuse roodheid, peau d'orange en eventueel zwelling van de gehele (althans meer dan een derde deel van de) borst (TNM Classificatie T4D). Deze vorm van borstkanker heeft een 5-jaars overlevingskans van 20-25%.

De gangbare behandeling van locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom bestaat uit neo-adjuvante chemotherapie, gevolgd door meer of minder uitgebreide chirurgie en locoregionale radiotherapie. In geval de tumor hormoonreceptor positief is wordt daarna adjuvante hormonale behandeling geadviseerd.

De ontwikkeling van de huidige behandelingsadviezen voor locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom moet gezien worden in het licht van de historische ontwikkeling zoals hierboven geschetst. In de eerste helft van de twintigste eeuw was de radicale mastectomie de standaard behandeling voor borstkanker, naast relatief gebrekkige radiotherapie. De irresectabiliteitscriteria van Haagensen werden ingevoerd omdat bleek dat patiënten die aan deze criteria voldeden een zeer slechte prognose hadden quoad vitam, maar ook een slechte locoregionale controle na mutilerende (Halsted's) mastectomie. Meer of minder intensieve locoregionale chirurgie (zelfs met parasternale en/of supraclaviculaire lymfadenectomieën) maakte in dit opzicht geen verschil.<sup>2,13,14</sup> Uit dien hoofde werd de keuze

gemaakt voor alleen radiotherapie teneinde de locoregionale ziekte onder controle te houden tot het overlijden met een zo gering mogelijke mutilatie. Met radiotherapie alleen werden 5-jaars overlevingscijfers van 30-40%, klinisch complete responspercentages van 70-90% en een blijvende locoregionale controle van 50-80% bereikt.<sup>5,15-18</sup> Met de opkomst van de chemotherapie in de jaren 70 bestond de hoop dat de overleving verbeterd zou kunnen worden door (neo-)adjuvante chemotherapie.

### 3.3. Systemische behandeling

De vijf gerandomiseerde klinische trials die de waarde van adjuvante en/of neo-adjuvante behandeling boven locoregionale behandeling alleen voor irresectabel locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom onderzochten konden geen overlevingswinst aantonen,<sup>19-23</sup> ook niet op de lange termijn.<sup>24,25</sup> EORTC trial 10972 toonde op lange termijn alleen overlevingswinst van adjuvante hormonale behandeling en niet voor chemotherapie.<sup>25</sup> In dit kader moet ook de Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) trial 77B genoemd worden. In deze trial werd de toevoeging van CMF chemotherapie aan mastectomie en radiotherapie onderzocht in 'high risk' patiënten (T3 en of N+). Hoewel dit strikt genomen patiënten waren met resectabele ziekte, zou een groot percentage volgens de tegenwoordige criteria (zie bovenstaande definitie) in de categorie 'locoregionaal uitgebreid' vallen. In deze trial werd wel een overlevingsvoordeel van chemotherapie gevonden, dat evenwel geringer was naarmate de ziekte uitgebreider was.<sup>26</sup> Een andere (veel kleinere) trial randomiseerde patiënten met inoperabel mammacarcinoom tussen hormonale en chemotherapeutische adjuvante behandeling en vond geen verschil in 5-jaars ziektevrije overleving.<sup>27</sup> Eén trial vergeleek neo-adjuvante hormonale met chemotherapeutische behandeling. Behalve een hogere responskans met chemotherapie werden geen verschillen gevonden.<sup>28</sup> Twee trials onderzochten toevoeging van hormonale behandeling aan een combinatie van chemotherapie radiotherapie en chirurgie. Deze studies toonden geen overlevingsverbetering, maar de follow-up was relatief kort.<sup>29,30</sup> Twee trials die verschillende chemotherapieschema's vergeleken vonden ook geen verschil.<sup>31,32</sup> Ook gerandomiseerde trials die hoog gedoseerde chemotherapie met stamcelreïfusie met conventionele (neo-)adjuvante chemotherapie vergeleken hebben tot dusverre geen winst opgeleverd.<sup>33,34</sup>

Een voordeel van de toevoeging van chemotherapie aan locoregionale behandeling was dat met initiële of neo-adjuvante chemotherapie een goede regressie van tumoren mogelijk bleek waarna met een combinatie van chirurgie en radiotherapie een betere locoregionale controle werd bereikt dan met radiotherapie alleen.<sup>6-8,35-44</sup> In deze series worden responspercentages met chemotherapie beschreven tussen 40-85% met pathologisch complete responspercentages van 15-25% en 5-jaars overlevingspercentages van 30-65%. De meeste onderzoeken zijn retrospectieve series uit een enkel instituut of prospectieve fase II studies. Een drietal gerandomiseerde trials vergeleek neo-adjuvante behandeling met adjuvante chemotherapie voor resp. na chirurgie en radiotherapie.<sup>45-48</sup> Deze studies toonden aan dat neoadjuvante behandeling het percentage mammasparende behandelingen kon vergroten en de locoregionale controle kon verbeteren. In de meeste studies worden anthracycline bevattende schema's gebruikt en deze schema's lijken de beste responspercentages te geven vergeleken met andere schema's.<sup>34,38,40-44</sup>

Met betrekking tot het optimale aantal chemotherapiekuren kan gesteld worden dat vele verschillende schema's gebruikt zijn; in totaliteit 4-27 kuren (mediaan 7), waarvan neo-adjuvant 2-9 (mediaan 4).<sup>19,30-32,39-41,43-51</sup> In een drietal studies werd neo-adjuvante

chemotherapie gegeven tot een maximale respons was bereikt.<sup>39,41,51</sup> Schwartz et al hadden hiervoor mediaan 7 kuren CMF (range 3-14) nodig,<sup>39</sup> Pierce et al mediaan 5 kuren CAMFTE (range 4-11),<sup>51</sup> en Morrell et al mediaan 4 kuren MVAC (range 3-5) waarbij ze a-priori niet meer dan 5 kuren gaven.<sup>41</sup> Hieruit zou kunnen worden afgeleid dat 4 kuren te weinig is om bij de meerderheid van de patiënten een maximale regressie te bereiken. Zes kuren neo-adjuvante anthracycline bevattende chemotherapie lijkt een goed advies, maar bij uitblijven van verdere regressie tussen twee en vier kuren lijkt het niet zinvol de vijfde en zesde kuur te geven.

De moeilijkheid bij het interpreteren en vergelijken van zowel de gerandomiseerde als de fase II studies en retrospectieve series is dat de patiëntenselectie van studie tot studie verschilt. In sommige studies betreft het inoperabele patiënten volgens de criteria van Haagensen.<sup>8,16,17,22,23,32,35-37,40,41</sup> In sommige diezelfde categorie, en patiënten met een tumor positieve infraclaviculaire biopsie.<sup>5,19,20,25,28,34</sup> In een deel van de studies betreft het inoperabele patiënten en patiënten met een T3 tumor,<sup>6,24,38,39,42-44</sup> of zelfs operabele hoog risico patiënten (met T3 tumoren en/of positieve okselklieren).<sup>24,25,46-48,52</sup> Naast de verschillen in overleving tussen deze groepen, bestaat er ook binnen deze patiëntengroepen een aanzienlijke variatie in prognose. Voorts lijkt er in de tijd een trend te bestaan waarbij vrouwen zich tegenwoordig met minder uitgebreide carcinomen onder behandeling stellen. Hiernaast zijn in een aantal van bovengenoemde studies alleen de responders op neo-adjuvante chemotherapie geanalyseerd, hetgeen een bias betekent in vergelijking met locoregionale behandelingsseries. Dit geldt onder andere voor de hoge dosis chemotherapie trials.<sup>33,34</sup> Eén en ander maakt vergelijken van series uit verschillende perioden moeilijk. Desalniettemin kan geconcludeerd worden dat neo-adjuvante chemotherapie de mogelijkheden van mammasparende behandeling vergroot en de locoregionale controle verbetert ten opzichte van locoregionale behandeling alleen. Er is een overlevingsvoordeel van adjuvante hormonale therapie bij zowel het resectabele als het irresectabele locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom aangetoond.<sup>25</sup> Er is onvoldoende bewijs voor een overlevingsvoordeel van neo-adjuvante chemotherapie bij irresectabele ziekte, Wel lijkt een overlevingsvoordeel te bestaan bij het operabele hoog risico mammacarcinoom.<sup>26</sup>

### Conclusies

Niveau 1	Neo-adjuvante chemotherapie vergroot de mogelijkheid van mammasparende behandeling bij locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom en verbetert de locoregionale controle.  A2 <i>Powles,<sup>47</sup> Mauriac<sup>48,52</sup></i>
Niveau 1	Er is onvoldoende bewijs voor een overlevingsvoordeel van (neo-)adjuvante chemotherapie bij irresectabel mammacarcinoom.  A2 <i>Schaake-Koning,<sup>19</sup> Rubens,<sup>20</sup> Derman,<sup>21</sup> Koning,<sup>24</sup> Bartelink<sup>25</sup></i>
Niveau 3	Anthracycline bevattende chemotherapie geeft hogere responspercentages dan andere vormen van chemotherapie  C <i>Kuerer<sup>44</sup></i>

Niveau 3	Adjuvante hormonale therapie bij lokaal uitgebreid mammacarcinoom geeft op de lange termijn een verbetering van de overleving.  A2 <i>Bartelink</i> <sup>25</sup>
----------	---

### 3.4. Locoregionale behandeling

Evenals voor neo-adjuvante chemotherapie is er geen afdoende bewijs omtrent de beste locoregionale therapie voor locoregionaal uitgebreide ziekte. De irresectabiliteitscriteria van Haagensen werden gedefinieerd omdat (zelfs zeer uitgebreide) chirurgie alléén onvoldoende was voor een goede overleving of locoregionale controle, en radiotherapie alleen gaf, met name bij een hoge tumorload, onvoldoende locoregionale controle.<sup>5,13,14</sup> Derhalve wordt (naast neo adjuvante chemotherapie) veelal gekozen voor een combinatie van chirurgie en radiotherapie. Er zijn twee gerandomiseerde trials uitgevoerd waarin chirurgie met radiotherapie werd vergeleken na neo-adjuvante chemotherapie.<sup>49,53</sup> In deze trials werd geen verschil in (ziektevrije) overleving gezien tussen beide locoregionale behandelingen. Een tweetal trials randomiseerden na (neo-)adjuvante therapie en chirurgie tussen wel of geen aanvullende radiotherapie.<sup>50,54</sup> Ook deze studies vonden wel een verbetering van locoregionale controle maar geen overlevingsverschil tussen de beide behandelingsarmen. Er bestond zelfs een trend voor slechtere metastasevrije overleving in de radiotherapie-arm. In dit kader moeten ook de Deense en Canadese trials genoemd worden die randomiseerden tussen wel of geen aanvullende radiotherapie na chirurgie en chemotherapie bij (operabele) hoog risico patiënten (T3 en/of N+).<sup>55-57</sup> Deze trials toonden winst in locoregionale controle en overleving in de radiotherapie arm. Ook de recente meta-analyse van radiotherapietrialen toont een reductie van de locoregionale recidiefkans met een factor drie.<sup>58</sup> Deze verbetering in locoregionale controle leidt ook tot een betere aan borstkanker gerelateerde overleving, die deels lijkt te worden tenietgedaan door een grotere cardiovasculaire sterfte op lange termijn. Gezien het feit dat bij locoregionaal uitgebreide ziekte de borstkanker gerelateerde sterfte belangrijker is dan bijvoorbeeld cardiovasculaire sterfte (met name op lange termijn), is mogelijk de winst van radiotherapie in deze groep patiënten relatief groter.

Er is geen niveau A bewijs voor het belang van chirurgie voor de locoregionale controle of (ziektevrije) overleving van locoregionaal uitgebreide ziekte. Wel zijn er sterke aanwijzingen dat de locoregionale controle na radiotherapie groter is naarmate de tumorload kleiner is.<sup>5,15-17</sup> Dit kan bereikt worden door neo adjuvante chemotherapie en verwijdering van de resttumor of mastectomie. Hoewel sommigen adviseren om resttumoren tot 10 cm uitsluitend met radiotherapie te behandelen adviseren de meeste auteurs toch resttumoren chirurgisch te verwijderen alvorens te bestralen.<sup>51,59-62</sup> In hoeverre er radicale of minder radicale chirurgie moet worden gebruikt is hierbij niet duidelijk. Ook is de optimale volgorde tussen chirurgie en radiotherapie onbekend. Hoewel de okselklierdissectie ook na neo-adjuvante chemotherapie prognostische informatie kan geven, is het onduidelijk of het van therapeutische betekenis is.<sup>63,64</sup> In een NSABP trial die randomiseerde tussen radicale mastectomie en total mastectomy met of zonder regionale bestraling werd zowel bij patiënten met klinisch onverdachte oksel als bij patiënten met een verdachte oksel geen verschil in overleving of ziektevrije overleving gevonden.<sup>65</sup> In een Franse studie van 250 patiënten (waaronder 110 met klinisch palpabele okselklieren) die uitsluitend met neo-adjuvante chemotherapie en

radiotherapie behandeld werden, traden slechts 6 okselklierrecidieven op.<sup>66</sup> Dit suggereert dat axillaire radiotherapie, zeker bij een klinisch onverdachte oksel, voldoende axillaire controle kan bewerkstelligen. Het is bekend dat het combineren van een complete okselklierdissectie met radiotherapie de toxiciteit van de behandeling verhoogt.<sup>67,68</sup> Het lijkt daarom verstandig om terughoudend te zijn met axillaire chirurgie bij een klinisch negatieve oksel.

Een apart probleem vormt de mastitis carcinomatosa of het inflammatoire mammacarcinoom (T4D). Gezien de diffuse uitbreiding in de onderhuidse lymfplexus bij deze vorm van borstkanker is dit bij uitstek een irresectabele vorm. Hoewel de roodheid en peau d'orange vaak snel afnemen na chemotherapie is de kans op irradicale resectie zelfs na radicale mastectomie groot. Er zijn auteurs die daarom in deze groep patiënten uitsluitend chemotherapie en radiotherapie adviseren.<sup>69</sup> Andere series beschrijven een voordeel van het toevoegen van chirurgie volgend op neo-adjuvante chemotherapie en radiotherapie.<sup>70-72</sup> Door anderen wordt het lokale controle voordeel uitsluitend gevonden in patiënten met een goede respons op chemotherapie.<sup>73-75</sup> De moeilijkheid bij het interpreteren van dit soort series is dat er altijd een selectiebias bestaat. Er is derhalve onvoldoende bewijs om het standaard toevoegen van een mastectomie aan chemotherapie en radiotherapie te adviseren.

#### Conclusies

Niveau 1	<p>Bij resectabel lokaal uitgebreid mammacarcinoom verkleint radiotherapie, toegevoegd aan chemotherapie en chirurgie, de locoregionale recidiefkans met een factor drie en kan daarmee de ziektegerelateerde overleving verbeteren.</p> <p>A1 <i>EBCTCG</i><sup>58</sup>  A2 <i>Overgaard</i>,<sup>55,57</sup> <i>Ragaz</i><sup>56</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij een klassiek 'irresectabel' locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom is wel een verbetering in locoregionale controle door radiotherapie aangetoond, maar geen overlevingsvoordeel.</p> <p>A2 <i>Papaioannou</i><sup>54</sup></p>
Niveau 2	<p>Er is geen gerandomiseerd bewijs voor een nuttig effect van het toevoegen van chirurgie aan neo-adjuvante chemotherapie en radiotherapie. Gezien de slechtere locoregionale controle naarmate de tumorload hoger is na radiotherapie alleen, lijkt resectie van de macroscopische resttumor na neo-adjuvante chemotherapie een betere locoregionale controle te geven.</p> <p>B <i>Thomas</i>,<sup>17</sup> <i>Pierce</i>,<sup>51</sup> <i>Fisher</i><sup>65</sup></p>
Niveau 3	<p>Bij inflammatoir mammacarcinoom (T4D) bestaat onvoldoende bewijs om standaard chirurgie aan chemotherapie en radiotherapie toe te voegen.</p> <p>C <i>de Boer</i>,<sup>69</sup> <i>Perez</i>,<sup>71</sup> <i>Fleming</i><sup>72</sup></p>

#### Overige overwegingen

Zoals gezegd is in de laatste decennia van de twintigste eeuw de algemene attitude ten

aanzien van de behandeling van locoregionaal uitgebreide ziekte omgeslagen van een defaitistische houding 'zorgen dat deze patiënten met een slechte prognose tot hun dood zo min mogelijk last van hun ziekte hebben, met een zo licht mogelijke/niet mutilerende behandeling' naar een optimistischer houding 'alles uit de kast halen om een maximale curatiekans en/of progressievrije overleving te behalen'. Zoals boven geschetst heeft de tegenwoordige (agressievere) benadering zich niet bewezen in een overlevingsvoordeel. Hoewel het zeker te rechtvaardigen is om alles op alles te willen zetten en met prospectieve studies naar nieuwe mogelijkheden te zoeken, is een minder agressieve houding niet a-priori fout. Er is strikt genomen geen leeftijdsgrens voor neo-adjuvante chemotherapie, maar bij patiënten die co-morbiditeit hebben of oud en kwetsbaar zijn of chemotherapie niet wensen is het zeker te verdedigen te volstaan met een combinatie van hormonale behandeling en locoregionale behandeling. Er zijn in dit verband twee gerandomiseerde trials uitgevoerd die de volgorde van locoregionale behandeling en hormonale behandeling onderzochten. Beide trials vonden geen verschil in overleving.<sup>76,77</sup>

Elke tumor die klinisch in de huid ingroeit verdient een multidisciplinaire behandeling, bestaande uit chirurgie, radiotherapie, chemotherapie en (bij positieve hormoonreceptoren) hormonale therapie. Bij kleine, goed operabele, maar in de huid ingegroeide tumoren kan incidenteel de volgorde van de verschillende behandelingsmodaliteiten anders worden gekozen dan boven beschreven.

#### *Advies*

Patiënten met een locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom worden multidisciplinair en met een curatieve intentie behandeld. De behandeling bevat de volgende componenten:

- Neo-adjuvante chemotherapie, bij voorkeur 6 kuren anthracycline bevattend
- Chirurgie ter vermindering van de tumorload. Het is niet duidelijk of beperkte of radicale chirurgie beter is. Bij klinisch onverdachte oksel lijkt achterwege laten van een okselklierdissectie gerechtvaardigd\*
- Locoregionale radiotherapie
- Hormonale adjuvante behandeling, indien de hormoonreceptoren positief zijn.

\*Bij inflammatoir mammacarcinoom is de rol van chirurgie naast neo-adjuvante chemotherapie en radiotherapie onduidelijk.

Aangezien niet bewezen is dat de bovengenoemde intensieve multidisciplinaire behandeling een betere overlevingskans geeft dan een minder intensieve behandeling kunnen in geval van bijkomende omstandigheden die een relatieve contra-indicatie vormen voor (onderdelen van) de multidisciplinaire aanpak, minder intensieve alternatieven worden aangeboden.

#### **Ondersteunende zorg, voorlichting**

Evenals bij het vroege stadium borstkanker is bij locoregionaal uitgebreide ziekte het horen van de diagnose een belangrijke, emotioneel beladen, gebeurtenis. De prognose is slechter dan bij het vroege stadium. Een aanvullend stadiëringsonderzoek wordt geadviseerd en moet worden uitgelegd. Eén en ander moet in een aantal gesprekken, liefst in aanwezigheid van een partner of vertrouwd persoon worden besproken. De mogelijkheid aanvullende vragen te stellen moet geboden worden en de hulp van een mammacare verpleegkundige in dezen is zeker nuttig. Het team van behandelaars moet openstaan voor de mogelijke behoefte van patiënte aan psychische ondersteuning tijdens, maar vooral ook na de behandeling, als na een langdurige periode van dagelijkse medische zorg patiënten weer

zelf verder moeten. De mogelijkheden van lotgenotencontact via werkgroepen van de Integrale Kankercentra (IKC's) en de BorstkankerVereniging Nederland (voorheen LCBB) moeten aan patiënten worden duidelijk gemaakt, de mogelijkheid folders en schriftelijke informatie te krijgen eveneens.

De volgende aspecten moeten in de voorlichting aan de patiënten aan de orde komen:

- De behandeling is curatief van opzet en hoewel de kans op het terugkomen van de ziekte na de behandeling aanwezig blijft, is er wel degelijk een kans op langdurig uitstel en zelfs afstel van het terugkomen van de ziekte.
- De behandeling is zwaar om de kans op het plaatselijk terugkomen van de tumor zo gering mogelijk te maken.
- De bijwerkingen van de behandelingsmodaliteiten moeten worden besproken. Bij de multidisciplinaire behandeling moet daarbij speciaal aandacht worden besteed aan de bijwerkingen die een verhoogd risico van optreden hebben door het combineren van de behandelingsmodaliteiten, zoals de mogelijkheid van een extra heftige huidreactie op radiotherapie na anthracycline bevattende chemotherapie en de verhoogde kans op lymfoedeem en schouderproblematiek op langere termijn na het combineren van radiotherapie en chirurgie van de oksel.

### **Communicatie**

Met de patiënte: aangezien de behandeling multidisciplinair van karakter is en de patiënte derhalve met diverse specialisten te maken heeft is het van groot belang dat het team goed op elkaar ingespeeld is, zodat de patiënte niet verschillende verhalen te horen krijgt. Het is wenselijk dat specialisten van de diverse disciplines de patiënte voor het begin van de behandeling kennen, zodat ze weet waar ze aan toe is. Coördinatie van de behandeling door één specialist is wenselijk. De mammacare verpleegkundige kan in dit kader een belangrijke rol vervullen in het coördineren van de communicatie tussen de verschillende dokters en de patiënte.

Intramuraal: Zoals voor iedere oncologische patiënt, geldt ook voor patiënten met een locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom de wenselijkheid de casus in een multidisciplinaire vergadering te bespreken. Het team moet ten minste uit een chirurg oncoloog, radiotherapeut oncoloog en internist-oncoloog bestaan, en bij voorkeur een patholoog, een radiodiagnost en een mammacare verpleegkundige.

Transmuraal: De huisarts dient op de hoogte te zijn van de complexe behandeling van lokaal uitgebreid mammacarcinoom en de curatieve intentie ervan.

### **Continuïteit van zorg**

De multidisciplinaire behandeling van locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom vergt veel tijd. Na afloop van de behandeling bestaat het risico dat patiënten in een 'gat' vallen, waarbij de impact van de ziekte ten volle doordringt en ze zich in de steek gelaten voelen. Het is daarom wenselijk in eerste instantie snel na de behandeling een afspraak te maken en op deze aspecten te letten. Aangezien veelal radiotherapie de laatste stap van de behandeling is zullen deze eerste afspraken ook dienen om de acute (huid)toxiciteit van de radiotherapie te evalueren. Nadien is de follow-up in feite niet anders dan die voor operabele ziekte, met dien verstande dat de kans op recidivering en metastasering hoger is (zie hoofdstuk follow-up).

### **Spreiding en concentratie, infrastructuur**

Zoals boven geschetst vereist de behandeling van locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom een goede multidisciplinaire samenwerking. Er is geen specifieke infrastructuur voor nodig, wel een goede communicatie tussen de diagnosten en behandelaars van de verschillende disciplines, bij voorkeur in een gestructureerd wekelijks overleg.

### *Literatuur*

1. Haagensen CD. Results with Halsted's Radical Mastectomy. In: Haagensen CD. Ed. Diseases of the breast, pp 663-667. Third ed. WB Saunders Company, New York, 1986.
2. Haagensen CD, Cooley E, Kennedy CS, et al. Treatment of Early Mammary Carcinoma, a Cooperative International Study. *Ann Surg* 1963; 157, 157-79.
3. Van Dongen JA. Subclavicular Biopsy as a Guideline for the treatment of Breast Cancer. *World J Surg* 1977; 1: 306-8.
4. Van Tienhoven G, Borger JH, Hart AAM, Rutgers EJTh, van Dongen JA, Bartelink H. The prognostic significance of the axillary apex biopsy in clinically operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1965-8.
5. Borger JH, van Tienhoven G, Passchier DH, Hart AAM, van Dongen JA, Rutgers EJTh, et al. Primary radiotherapy for breast cancer. Treatment results in locally advanced breast cancer and in patients selected by positive axillary apex biopsy; *Radiother Oncol* 1992; 25: 1-11.
6. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, Ed. Diseases of the breast. Second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000: 645-67.
7. Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally Advanced Breast Cancer. *Oncologist* 1996; 1: 8-17.
8. Eltahir A, Heys SD, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, Walker LG, et al. Treatment of large and locally advanced breast cancers using neoadjuvant chemotherapy. *Am J Surg* 1998; 175: 127-32.
9. UICC. TNM classification of malignant tumours, fifth edition, John Wiley & sons inc., New York, 1997.
10. Samant R, Ganguly P. Staging investigations in patients with breast cancer: the role of bone scans and liver imaging. *Arch Surg* 1999; 134: 551-3.
11. Ciatto S, Pacini P, Azzini V, Neri A, Jannini A, Gosso P, et al. Preoperative staging of primary breast cancer. A multicentric study. *Cancer* 1988; 61: 1038-40.
12. Norum J, Andreassen T. Screening for metastatic disease in newly diagnosed breast cancer patients. What is cost-effective? *Anticancer Res* 2000; 20: 2193-6.
13. Dahl-Iversen E, Tobiassen T. Radical Mastectomy with parasternal and Supraclavicular Dissection for Mammary Carcinoma. *Ann Surg* 1963; 157: 170-3.
14. Kaae S, Johansen H. Simple mastectomy plus postoperative irradiation by method of McWhirter for mammary carcinoma. *Ann Surg* 1963; 157: 175-9.
15. Levene MB, Harris JR, Hellman S. Treatment of carcinoma of the breast by radiation therapy. *Cancer* 1977; 39: 2840-5.
16. Arriagada R, Mouriesse H, Sarrazin D, Clark RM, DeBoer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumour parameters, tumour dose and local control: The experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1751-7.
17. Thomas F, Arriagada R, Mouriesse H, Sillet Bach I, Kunkler I, et al. Radical radiotherapy alone in non operable breast cancer: the major impact of tumour size and histological grade on prognosis. *Radiother Oncol* 1988; 13: 267-76.
18. Van Limbergen E, van der Schueren E, Van den Bogaert W, Wing J van. Local control of operable breast cancer after radiotherapy alone. *Eur J Cancer* 1990; 26: 674-9.
19. Schaake-Koning CCE, Hamersma-Van der Linden EH, Hart AAM, Engelsman E. Adjuvant chemo-



- and hormonal therapy in locally advanced breast cancer: a randomised clinical study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1759-63.
20. Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E, Hayward JL, Rotmensch N, Sylvester R, et al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial (10792). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 667-78.
  21. Derman DP, Browde S, Kessel IL, de Moor NG, Lange M, Dansey R, et al. Adjuvant chemotherapy (CMF) for stage III breast cancer: a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 257-61.
  22. Takatsuka Y, Yayoi E, Kobayashi T, Aikawa T, Kotsuma Y. Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy in locally advanced breast cancer: a prospective randomized study. Osaka Breast Cancer Study Group. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24: 20-5.
  23. Rodger A, Jack WJ, Hardman PD, Kerr GR, Chetty U, Leonard RC. Locally advanced breast cancer: report of phase II study and subsequent phase III trial. *Br J Cancer* 1992; 65: 761-5.
  24. Koning C, Hart G. Long-term follow-up of a randomized trial on adjuvant chemotherapy and hormonal therapy in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 397-400.
  25. Bartelink H, Rubens RD, van der Schueren E, Sylvester R. Hormonal therapy prolongs survival in irradiated locally advanced breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 207-15.
  26. Dornbernowsky P, Brincker H, Hansen M, Mouridsen HT, Overgaard M, Panduro J, et al. Adjuvant therapy of premenopausal and menopausal high-risk breast cancer patients. Present status of the Danish Breast Cancer Cooperative Group Trials 77-B and 82-B. *Acta Oncol* 1988; 27: 691-7.
  27. Alagaratnam TT, Wong J. Tamoxifen versus chemotherapy as adjuvant treatment in stage III breast cancer. *Aust N Z J Surg* 1986; 56: 39-41.
  28. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. Randomised trial of chemotherapy versus endocrine therapy in patients presenting with locally advanced breast cancer (a pilot study). *Br J Cancer* 1991; 63: 279-82.
  29. Cocconi G, di Blasio B, Bisagni G, Alberti G, Botti E, Anghinoni E. Neoadjuvant chemotherapy or chemotherapy and endocrine therapy in locally advanced breast carcinoma. A prospective, randomized study. *Am J Clin Oncol* 1990; 13: 226-32.
  30. Baldini E, Gardin G, Giannessi P, Brema F, Camorriano A, Carnino F, et al. A randomized trial of chemotherapy with or without estrogenic recruitment in locally advanced breast cancer. North-West Oncology Group (GONO) Study, Italy. *Tumori* 1997; 83: 829-33.
  31. Casper ES, Guidera CA, Bosl GJ, Hakes TB, Kaufman RJ, Shurgot B, et al. Combined modality treatment of locally advanced breast cancer: adjuvant combination chemotherapy with and without doxorubicin. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 9: 39-44.
  32. Cocconi G, Bisagni G, Ceci G, Di Blasio B, De Lisi V, Passalacqua R, et al. Three new active cisplatin-containing combinations in the neoadjuvant treatment of locally advanced and locally recurrent breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56: 125-32.
  33. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, Valero V, Frye D, Booser DJ, et al. Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 225-33.
  34. Rodenhuis S, Richel DJ, van der Wall E, Schornagel JH, Baars JW, Koning CC, et al. Randomised trial of high-dose chemotherapy and haemopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet* 1998; 352: 515-21.
  35. Lionetto R, Pronzato P, Conte PF, Amoroso D, Badellino F, Bertelli G, et al. Multimodality treatment of locally advanced breast cancer. *Oncology* 1987; 44: 137-41.
  36. Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C, et al. Six-year

- results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501-6.
37. Frank JL, McClish DK, Dawson KS, Bear HD, Stage III breast cancer: is neoadjuvant chemotherapy always necessary? *J Surg Oncol* 1992; 49: 220-5.
  38. Touboul E, Lefranc JP, Blondon J, Ozsahin M, Mauban S, Schwartz LH, et al. Multidisciplinary treatment approach to locally advanced non-inflammatory breast cancer using chemotherapy and radiotherapy with or without surgery. *Radiother Oncol* 1992; 25: 167-75.
  39. Schwartz GF, Birchansky CA, Komarnicky LT, Mansfield CM, Cantor RI, Biermann WA, et al. Induction chemotherapy followed by breast conservation for locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994; 73: 362-9.
  40. Merajver SD, Weber BL, Cody R, Zhang D, Strawderman M, Calzone Ka, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2873-81.
  41. Morrell LE, Lee YJ, Hurley J, Arias M, Mies C, Richman SP, et al. A Phase II trial of neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of patients with locally advanced breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82: 503-11.
  42. Cunningham JD, Weiss SE, Ahmed S, Bratton JM, Bleiweiss IJ, Tartter PI, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy compared to postoperative therapy in the treatment of locally advanced breast cancer. *Cancer Invest* 1998; 16: 80-6.
  43. Clark J, Rosenman J, Cance W, Halle J, Graham M. Extending the indications for breast-conserving treatment to patients with locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 345-50.
  44. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, Ames FC, Hunt KK, Dhingra K, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 460-9.
  45. Honkoop AH, Luykx-de Bakker SA, Hoekman K, Meyer S, Meyer OW, van Groeningen CJ, et al. Prolonged neoadjuvant chemotherapy with GM-CSF in locally advanced breast cancer. *Oncologist* 1999; 4: 106-11.
  46. Scholl SM, Fourquet A, Asselain B, Pierga JY, Vilcoq JR, Durand JC, et al. Neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in premenopausal patients with tumours considered too large for breast conserving surgery: preliminary results of a randomised trial: S6. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 645-52.
  47. Powles TJ, Hickish TF, Makris A, Ashley SE, O'Brien ME, Tidy VA, et al. Randomized trial of chemoendocrine therapy started before or after surgery for treatment of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13: 547-52.
  48. Mauriac L, Durand M, Avril A, Dilhuydy JM. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larger than 3 cm. Results of a randomized trial in a single centre. *Ann Oncol* 1991; 2: 347-54.
  49. Perloff M, Lesnick GJ, Korzun A, Chu F, Holland JF, Thirlwell MP, et al. Combination chemotherapy with mastectomy or radiotherapy for stage III breast carcinoma: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 261-9.
  50. Olson JE, Neuberg D, Pandya KJ, Richter MP, Solin LJ, Gilchrist KW, et al. The role of radiotherapy in the management of operable locally advanced breast carcinoma: results of a randomized trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1997; 79: 1138-49.
  51. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N, Swain S, O'Shaughnessy J, Bader JL, et al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 949-60.
  52. Mauriac L, MacGrogan G, Avril A, Durand M, Floquet A, Debled M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast carcinoma larger than 3 cm: a unicentre randomized trial with a 124-month median follow-up. Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein (IBBGS). *Ann Oncol* 1999; 10: 47-52.

53. De Lena M, Varini M, Zucali R, Rovini D, Viganotti G, Valagussa P, et al. Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery. *Cancer Clin Trials* 1981; 4: 229-36.
54. Papaioannou A, Lissaios B, Vasilaros S, Miligos S, Papadimitriou G, Kondilis D, et al. Pre- and postoperative chemoendocrine treatment with or without postoperative radiotherapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1983; 51: 1284-90.
55. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
56. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer *N Engl J Med*, 1997; 337: 956-62.
57. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant Tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 1641-8.
58. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
59. Ahern V, Barraclough B, Bosch C, Langlands A, Boyages J. Locally advanced breast cancer: defining an optimum treatment regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 867-75.
60. Valagussa P, Zambetti M, Bonadonna G, Zucali R, Mezzanotte G, Veronesi U. Prognostic factors in locally advanced noninflammatory breast cancer. Long-term results following primary chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 137-47.
61. Machiavelli MR, Romero AO, Perez JE, Lacava JA, Dominguez ME, Rodriguez R, et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Cancer J Sci Am* 1998; 4: 125-31.
62. Recht A. Locally advanced breast cancer and postmastectomy radiotherapy. *Surg Oncol Clin N* 2000; 9: 603-20.
63. Kuerer HM, Sahin AA, Hunt KK, Newman LA, Breslin TM, Ames FC, et al. Incidence and impact of documented eradication of breast cancer axillary lymph node metastases before surgery in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1999; 230: 72-8.
64. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU, et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 673-80.
65. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
66. Jacquillat C, Weil M, Baillet F, Borel C, Auclerc G, de Maublanc MA, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the breast-conserving treatment of 250 patients with all stages of infiltrative breast cancer. *Cancer* 1990; 66: 119-29.
67. Larson D, Weinstein M, Goldberg I, Silver B, Recht A, Cady B, et al. Edema of the arm as a function of the extent of axillary surgery in patients with stage I-II Carcinoma of the breast treated with primary radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 1575-82.
68. Rytto N, Holm NV, Ovist N, Blichert-Toft M. Influence of adjuvant irradiation on the development of late arm lymphedema and impaired shoulder mobility after mastectomy for carcinoma of the breast. *Acta Oncol* 1988; 27: 667-70.
69. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR, Gui GP, Johnston SR, Sacks NP, et al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer: is there a place for surgery? *Ann Oncol* 2000; 11: 1147-53.

70. Fields JN, Perez CA, Kuske RR, Fineberg BB, Bartlett N. Inflammatory carcinoma of the breast: treatment results on 107 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 249-55.
71. Perez CA, Fields JN, Fracasso PM, Philpott G, Soares RL Jr, Taylor ME, et al. Management of locally advanced carcinoma of the breast. II. Inflammatory carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 466-76.
72. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, McNeese MD, Ames FC, Ross MI et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 452-61.
73. Fein DA, Mendenhall NP, Marsh RD, Bland KI, Copeland EM 3rd, Million RR. Results of multimodality therapy for inflammatory breast cancer: an analysis of clinical and treatment factors affecting outcome. *Am Surg* 1994; 60: 220-5.
74. Morris DM. Mastectomy in the management of patients with inflammatory breast cancer. *J Surg Oncol* 1983; 23: 255-8.
75. Chevallier B, Bastit P, Graic Y, Menard JF, Dauce JP, Julien JP, et al. Becquerel studies in inflammatory non metastatic breast cancer. Combined modality approach in 178 patients. *Br J Cancer* 1993; 67: 594-601.
76. Willsher PC, Robertson JF, Armitage NC, Morgan DA, Nicholson RI, Blamey RW. Locally advanced breast cancer: long-term results of a randomized trial comparing primary treatment with tamoxifen or radiotherapy in post-menopausal women. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22: 34-7.
77. Willsher PC, Robertson JF, Chan SY, Jackson L, Blamey RW. Locally advanced breast cancer: early results of a randomised trial of multimodal therapy versus initial hormone therapy. *Eur J Cancer* 1997; 33: 45-9.

## HOOFDSTUK 4. FOLLOW-UP

### *Inleiding*

Follow-up na behandeling van primair mammacarcinoom heeft vier motieven:

- zorg voor de patiënte;
- medisch-technische aspecten die gericht zijn op het in kaart brengen en behandelen van de gevolgen van de behandeling;
- detectie van recidief ziekteactiviteit;
- detectie van een 2e primaire tumor.

Voor elk van de vier motieven geldt dat er een onderbouwing voor bestaat, die moet resulteren in een advies waarin rechtvaardiging, inhoud, frequentie en duur van follow-up worden beschreven.

### **4.1. Locoregionaal recidief**

De kans op het ontwikkelen van een lokaal recidief na primaire behandeling is vooral afhankelijk van het stadium van de oorspronkelijke ziekte en bij mammasparende behandeling ook van de leeftijd. Bij DCIS is deze na mastectomie 0-4%, na excisie alleen 16% en na excisie + radiotherapie 10% in 5 jaar.<sup>1</sup> Bij T1-2 N0-1 invasief mammacarcinoom is het lokaal recidief percentage onafhankelijk van de keuze voor gemodificeerde radicale mastectomie (GRM) of mammasparende therapie (MST) 10% in 10 jaar.<sup>2-8</sup> Het 5-jaars locoregionaal recidiefpercentage voor het “locally advanced mammacarcinoom” is na behandeling met een combinatie van chemotherapie en radiotherapie en vrijwel altijd met chirurgie 20-30%.<sup>9-11</sup> Ongeveer 60% van de locoregionale recidieven na een mastectomie treedt op binnen drie jaar, maar ook na vele jaren worden recidieven waargenomen.<sup>12</sup> Na MST lijkt de kans op een lokaal recidief op langere termijn (na ongeveer 7 jaar) een tweede piek te vertonen.<sup>13</sup> De suggestie wordt gewekt dat deze late lokale recidieven berusten op tweede primaire tumoren.<sup>14</sup>

Zowel na MST als na GRM treedt tweederde van de locoregionale recidieven geïsoleerd op; dat wil zeggen: zonder gelijktijdige metastasering op afstand.<sup>12-16</sup>

Aanvankelijk werd gedacht dat de prognose van een borstrecidief na mammasparende behandeling beter was dan die van een thoraxwandrecidief na mastectomie, maar dit is niet het geval.<sup>17-19</sup> Het interval tussen oorspronkelijke behandeling en het optreden van het recidief is positief gecorreleerd met een gunstige prognose van salvage behandeling.<sup>20-23</sup>

Daarnaast wordt ook de grootte/uitbreiding van het locoregionale recidief als prognostische factor genoemd.<sup>19-22,24</sup>

Met name het laatste pleit voor een beleid waarbij locoregionale recidieven zo klein mogelijk worden ontdekt. In hoeverre een langdurige routinematige follow-up (na 5 jaar jaarlijks een lichamenlijk onderzoek en een mammografie) hiertoe een garantie biedt is niet bekend. Na MST kan zelfonderzoek en mammografisch onderzoek problematisch zijn, als gevolg van littekenretractie of bestraling. Hierdoor wordt zowel de uitvoerbaarheid als de beoordeelbaarheid van het mammografisch onderzoek nadelig beïnvloed. Het detectiepercentage van jaarlijks mammografie ligt tussen 30 en 50%.<sup>25-27</sup>

In combinatie met periodiek lichamenlijk onderzoek en aanvullend echografisch onderzoek loopt dit percentage op tot 85%.<sup>28,29</sup>

MRI met intraveneuze toediening van contrast is de meest sensitieve onderzoeksmethode en heeft tevens als voordeel, dat het in deze patiëntenpopulatie zeer specifiek is en in staat

is met grote zekerheid niet-aankleurend littekenweefsel van een aankleurend lokaal recidief te onderscheiden. Voor routine screening blijft de combinatie mammografie en lichamelijk onderzoek de strategie van keuze, maar in probleemgevallen wordt MRI met intraveneuze toediening van contrast geadviseerd.<sup>30-32</sup>

Een (thoraxwand)recidief na GRM wordt in het algemeen niet door de patiënte zelf, maar door de controlerend arts ontdekt.<sup>33</sup>

#### Conclusies

Niveau 2	<p>Ofschoon 2/3 van de locoregionale recidieven zich presenteert als geïsoleerde ziekte, blijkt dat ondanks een in opzet curatieve behandeling ervan zich bij 60% van de patiënten metastasen op afstand ontwikkelen.</p> <p><i>B Recht,<sup>13</sup> Van Tienhoven<sup>19</sup></i></p>
Niveau 3	<p>De grootte/uitbreiding van het locoregionale recidief wordt als belangrijke prognostische factor beschreven. Dit suggereert dat vroege detectie van belang kan zijn voor de prognose.</p> <p><i>C Mendenhall,<sup>20</sup> Halverson,<sup>21</sup> Kurtz,<sup>22</sup> Haffty<sup>24</sup></i></p>
Niveau 3	<p>Voor routine screening blijft de combinatie mammografie en lichamelijk onderzoek de strategie van keuze, maar in probleemgevallen wordt MRI met intraveneuze toediening van contrast geadviseerd.</p> <p><i>C Warren,<sup>30</sup> Belli,<sup>31</sup> Mumtaz<sup>32</sup></i></p>

#### 4.2. Metastasen op afstand

Het manifest worden van metastasen op afstand in de follow-up periode betekent dat de ziekte niet meer gecureerd kan worden.<sup>35-39</sup> Ten aanzien van detecteerbare asymptomatische afstandsmetastasen kan gesteld worden dat overleving van patiënten gelijk is aan die van een groep patiënten die symptomatische ziekte had. Er zijn drie retrospectieve studies die een survival benefit aantonen van asymptomatisch ontdekte systemische ziekte-activiteit. Dit berust echter waarschijnlijk op een lead time bias in plaats van op het effect van vroege behandeling.<sup>40-42</sup>

Twee recente reviews concluderen dat patiënt overleving en quality of life niet beïnvloed werden door de intensiteit van follow-up en wie de follow-up uitvoert. Patiënten waarderen follow-up wel, maar geven aan grote psychologische druk te ervaren rondom follow-up bezoeken, onafhankelijk wie de follow-up uitvoert, en waar.<sup>43,44</sup> De conclusie van beide reviews is dat intensieve follow-up met routine aanvullend laboratorium- en beeldvormend onderzoek niet is geïndiceerd na primaire en adjuvante behandeling.

#### Conclusie

Niveau 1	<p>Van intensieve follow-up met de bedoeling asymptomatische afstandsmetastasen op te sporen is geen overlevingsvoordeel te verwachten.</p> <p><i>A2 Collins,<sup>43</sup> Emens<sup>44</sup></i></p>
----------	---

### 4.3. Nieuwe primaire tumor in de contralaterale mamma

De kans op het ontstaan van een contralateraal mammacarcinoom varieert van 4 tot 8 per 1000 vrouwen per jaar. De kans is hoger naarmate de leeftijd bij diagnose van het eerste mammacarcinoom lager is, wanneer de eerste tumor van het lobulaire type is en wanneer er sprake is van een positieve familieanamnese.<sup>45,46</sup> Vrouwen bij wie het eerste mammacarcinoom wordt vastgesteld voor het 45<sup>e</sup> levensjaar hebben een kans van 25% dat voor het 75<sup>e</sup> jaar een tumor in de contralaterale borst manifest wordt.

Moderne radiotherapietechnieken lijken de kans op contralateraal mammacarcinoom niet te verhogen.<sup>47</sup> Zowel chemotherapie,<sup>48,49</sup> als tamoxifen reduceren de kans met ongeveer 30%-40%.<sup>50</sup>

Jaarlijks mammografie, in aanvulling op het lichamelijk onderzoek, draagt bij aan de vroegtijdige diagnose van het contralaterale mammacarcinoom en een betere prognose.<sup>51-54</sup>

Bij oudere patiënten (> 60 jaar) lijkt het gerechtvaardigd om na een ziektevrij interval van tenminste 5 jaar het mammografie-interval te verruimen naar twee jaar.<sup>54</sup>

Bij patiënten boven de 75 jaar met een ziektevrij interval van tenminste 5 jaar kan bij toenemende co-morbiditeit worden besloten van verdere mammografische controle af te zien, omdat preventief beeldvormend onderzoek op deze leeftijd niet aan de eis van sterftereductie met behoud van een redelijke balans tussen voor- en nadelen kan voldoen.<sup>55</sup>

#### Conclusie

Niveau 2	Mammografie en mogelijk ook lichamelijk onderzoek dragen bij aan een vroegtijdige diagnose van het contralaterale mammacarcinoom.  <i>B Mellink,<sup>51</sup> Robinson,<sup>52</sup> Roubidioux,<sup>53</sup> Kaas<sup>54</sup></i>
----------	---

Patiënten met mammacarcinoom worden geconfronteerd met verwerkingsproblematiek en vermoeidheid. Daarnaast treden bijwerkingen op welke specifiek aan de therapie zijn gerelateerd.

Mogelijke bijwerkingen van de therapie van primair mammacarcinoom en consequenties voor follow-up:

- Chirurgie: psychologische klachten samenhangend met mutilatie en lichamelijke morbiditeit ten gevolge van okselklierdissectie, zoals mobiliteit- en functieproblemen, lymfoedeem en pijnklachten.
- Lymfoedeem en andere arm- en schouder morbiditeit gerelateerd aan de chirurgische en radiotherapeutische behandeling van de oksel. Zie bijdrage 'fysiotherapeutische behandeling in de follow-up bij bewegingsbeperking, lymfoedeem en conditieverlies'.
- Radiotherapie: lymfoedeem (vooral in combinatie met okselklierdissectie), schouderfunctiebeperkingen (vooral in combinatie met okselklierdissectie), pijnklachten in de bestraalde borst/thoraxwand.
- Inmiddels lijkt ook de vroeger gedocumenteerde verhoogde kans op hart- en vaataandoeningen geassocieerd met radiotherapie minder groot bij de radiotherapie technieken die tegenwoordig worden gebruikt.<sup>56,57</sup> De late bijwerkingen van het ondergaan van radiotherapie hebben geen consequenties voor de follow-up.
- Chemotherapie: hartschade, amenorrhoea, vermoeidheid en vermindering van cognitieve functies.
- De cognitieve functiestoornissen hebben geen consequenties voor de frequentie en inhoud van de follow-up.<sup>58,59</sup>

- ‘Clinically significant congestive hartfailure’ treedt op bij 0,5-1% van de vrouwen die behandeld worden met anthracyclinebevattende chemotherapie, meestal binnen enkele maanden na beëindiging van de therapie.<sup>60-63</sup> Hogere leeftijd, reeds aanwezige hartaandoeningen, een hogere cumulatieve dosis en blootstelling van hartweefsel aan radiotherapie zijn predisponerende factoren.<sup>60,61,64</sup>
- De cumulatieve kans op myelodysplastische syndromen of acute leukemie is minder dan 1% na een standaard CMF schema en wat hoger bij het gebruik van topoisomerase II remmers, zoals anthracyclines.<sup>63,65</sup> De kans is naar schatting 3-5% na hooggedoseerde chemotherapie (m.n. epirubicine) in combinatie met perifere stamcelreïfusie of groeifactoren, d.w.z. ongeveer 1% per jaar.<sup>66,67</sup>
- Bij premenopauzale vrouwen kan chemotherapie leiden tot amenorrhoea en het vroegtijdig intreden van de menopauze.<sup>68-70</sup> Ongeveer één jaar na afsluiting van de chemotherapie bij premenopauzale patiënten is er bij meer dan 50% sprake van amenorrhoea. Dit percentage is sterk afhankelijk van de leeftijd, en neemt toe van minder dan 10% bij vrouwen van 35 jaar en jonger, tot meer dan 80% bij vrouwen boven de 40 jaar.

### Conclusie

Niveau 1	<p>Ten aanzien van de toepassing van de diverse chemotherapeutica geldt dat er vanwege de zeer geringe verhoging van het risico op hartschade en secundaire maligniteiten in het kader van de follow-up geen reden is voor gericht routinematig onderzoek.</p> <p>A1 <i>EBCTCG</i><sup>39</sup>  C <i>Shapiro,</i><sup>60</sup> <i>Hortobagyi,</i><sup>61</sup> <i>Shan,</i><sup>62</sup> <i>Valagussa,</i><sup>63</sup> <i>Gennari</i><sup>64</sup></p>
----------	--

- Hormonale therapie: met name endometriumcarcinoom  
Het gebruik van tamoxifen verhoogt de kans op endometriumcarcinoom.<sup>71,72</sup> De kans neemt toe met de duur van het tamoxifengebruik. Het relatieve risico loopt op van 2 bij 2 jaar gebruik tot 4 bij 5 jaar gebruik in vergelijking met de niet-gebruikers.<sup>50,51</sup> Vrouwen met overgewicht lijken een extra verhoogd risico te hebben.<sup>72</sup> Gezien het geringe a-priori risico is de absolute kans op het krijgen van een endometriumcarcinoom slechts in de orde van enkele promillen. Vanwege de geringe sensitiviteit van routinematig gynaecologisch onderzoek, waaronder transvaginale echografie, is dit niet geïndiceerd.<sup>73,74</sup> Bij gynaecologische klachten wordt patiënte verwezen voor nader onderzoek.  
Tamoxifen geeft een licht verhoogde kans op thrombo-embolische complicaties.<sup>75</sup> Na tamoxifengebruik lijkt de kans op cataract licht verhoogd (RR 1,5 à 2).<sup>76</sup> Zowel bij pre- als postmenopauzale vrouwen kan tamoxifen tot diverse klachten leiden, zoals opvliegers, nachtzweeten, vaginale afscheiding, jeuk of droogheid.  
Vroeg ingetreden menopauze en gebruik van aromataseremmers zijn risicofactoren voor het optreden van osteoporose. Volgens de CBO richtlijn Osteoporose 2002 is als screening verrichten van botdichtheid metingen in deze groep niet aangewezen, o.m. omdat bewezen effectieve interventie om botdichtheid te behouden (nog) niet beschikbaar is.<sup>77-79</sup>

### Conclusies



Niveau 2	Langdurig gebruik van tamoxifen vergroot de kans op het ontstaan van endometriumcarcinoom.  <i>B EBCTCG,<sup>50</sup> Bergman,<sup>71</sup> Bernstein<sup>72</sup></i>
----------	--

Niveau 2	Vanwege de geringe sensitiviteit van screenend onderzoek is er bij vrouwen zonder klachten geen reden voor routinematig onderzoek van het endometrium in het kader van de follow-up van het mammacarcinoom.  <i>B Love,<sup>73</sup> Gerber<sup>74</sup></i>
----------	--

### **Ondersteunende zorg**

Lichamelijke en psychosociale klachten en schouderfunctiebeperkingen kunnen bij een deel van de patiënten nog langdurig aanwezig zijn (zie hoofdstuk psychosociale zorg). Naast veel voorkomende psychische klachten als angst, spanning, onzekerheid, piekeren en depressie en lichamelijke problemen als lymfoedeem, sensibiliteitsstoornissen en schouderfunctie verstoringen, moet tevens gedacht worden aan de volgende, frequent optredende problemen:

Gedacht wordt aan de frequent optredende vermoeidheid. In een studie onder 419 kankerpatiënten, die geworven waren uit random gekozen huishoudens in de VS, rapporteerde 3/4 vermoeidheid en 1/3 zei deze klacht dagelijks te ervaren. De impact van vermoeidheid was aanzienlijk. Bijna 2/3 van de patiënten rapporteerde dat hun dagelijkse leven ernstiger door vermoeidheid dan door pijn werd beïnvloed.<sup>80</sup>

### **Psychosociale zorg**

De follow-up periode is bij uitstek de periode waarin het thema psychosociale zorg aan bod komt (zie ook hoofdstuk psychosociale zorg). Na de - voor patiënten - vaak hectische periode van diagnose en behandeling begint er een - in medisch-technisch opzicht - rustiger periode. Voor veel patiënten betekent deze periode de start van de verwerking, de aanpassing aan de nieuwe situatie en het vinden van een nieuw levensperspectief. Aanpassing en verwerking kost inspanning en betekent een emotionele belasting. Veel patiënten komen hier zelf uit, vaak met hulp van partner, naaste familieleden en goede vrienden. Lotgenotencontact kan daarbij tot steun zijn. Sommigen zijn gebaat bij ondersteuning door een professionele zorgverlener. Dat kan een maatschappelijk werker, ziekenhuis-psycholoog of psychiater zijn. Ook kan gebruik gemaakt worden van extramurale hulpverlening die wordt geboden door vrijgevestigde psychologen en psycho-oncologische zorginstellingen. Daarnaast is door deelname aan geïntegreerde herstel programma's, zoals Herstel en Balans®, in ongecontroleerd onderzoek een sneller 'oppakken van het gewone leven' gesuggereerd.

Er is weinig informatie over de betekenis van het actief betrekken van de patiënte bij haar follow-up.<sup>44</sup> Follow-up door de huisarts leidt niet tot delay in de diagnostiek van recidief ziekte activiteit of afname in de kwaliteit van leven. Er bestaat derhalve geen voorkeur voor een bepaalde discipline om de follow-up uit te voeren.<sup>81</sup>

Het is de taak van de medisch specialist om op de hoogte te zijn van de mogelijkheden hiertoe in eigen ziekenhuis of in de regio en hierover informatie te verschaffen, of deze taak te delegeren naar bijvoorbeeld de mammacare verpleegkundige (MCV) of het maatschappelijk werk. Uitgangspunt is dat psychosociale zorgverlening voor iedere patiënte

beschikbaar moet zijn.

Slechts een minderheid van de patiënten maakt van de gespecialiseerde psychoncologische zorg feitelijk gebruik. In het onderzoek van Schrameijer en Brunenberg gaf 87% van de geïnterviewde kankerpatiënten aan psychologische problemen te hebben ervaren,<sup>82</sup> hoewel maar 37% aangaf ondersteuning te hebben gewenst bij het oplossen daarvan. Hulp voor relationele problemen stond daarbij op de eerste plaats. Het aantal mensen dat werkelijk steun zoekt zal eerder tussen de 10-20% liggen (klinische indrukken; helaas zijn hierover geen onderzoeksgegevens bekend). Voor hen moet deze zorgverlening echter wel aangeboden worden.

### **Voorlichting**

Voorlichting aan patiënten ten aanzien van leefstijlfactoren: voeding, alcohol, lichamelijke activiteit.

Er bestaan geen gegevens uit gerandomiseerd onderzoek ten aanzien van de invloed van voeding, alcohol of lichamelijke activiteit ten tijde van of na de diagnose op de genezingskans van borstkankerpatiënten. Het beperkte aantal retrospectieve studies laat uiteenlopende resultaten zien en er zijn methodologische tekortkomingen. In het grootste onderzoek op dit gebied bleek de sterfte 35% lager bij vrouwen met een hoge eiwitname (hoogste t.o.v. laagste quintiel), maar werd geen verband gevonden tussen de inname van vet of rood vlees en sterfte.<sup>83</sup>

Patiënten die tamoxifen gebruiken dienen over het risico op endometriumcarcinoom geïnformeerd te worden.

### **Conclusie**

Niveau 3	Er zijn geen specifieke adviezen ten aanzien van voeding en beweging voor borstkankerpatiënten. <i>B Holmes<sup>83</sup></i>
----------	---

## **4.4. Anticonceptie en zwangerschap na behandeling**

Ongeveer 15% van alle vrouwen met borstkanker is jonger dan 45 jaar en een deel hiervan heeft mogelijk nog een kindwens. Er zijn uitsluitend retrospectieve onderzoeken bekend naar de invloed van zwangerschap bij borstkankerpatiënten op het ziekteverloop. Uit al deze onderzoeken bleek dat patiënten die na behandeling zwanger waren geworden geen slechtere prognose hadden dan vrouwen van dezelfde leeftijd en met een vergelijkbaar ziektestadium die geen zwangerschap hadden doorgemaakt.<sup>84-86</sup> Prospectief onderzoek is nodig om met meer zekerheid uitspraken te kunnen doen over de veiligheid van zwangerschap bij borstkankerpatiënten.

Wanneer een vrouw besluit zwanger te willen worden is het raadzaam recidief mammacarcinoom of een tweede primaire tumor zoveel mogelijk uit te sluiten met behulp van mammografie. Ook wordt geadviseerd dan de behandeling met tamoxifen te staken.

Het gebruik van orale anticonceptie wordt afgeraden bij borstkankerpatiënten. Dit advies is gebaseerd op indirecte bewijsvoering: de rol van oestrogenen in het ontstaan van borstkanker en de bewezen effectiviteit van anti-oestrogene therapie bij borstkanker.

### **Conclusie**

Niveau 2	Er bestaan tot op heden geen aanwijzingen dat zwangerschap een ongunstige invloed heeft op de prognose.
----------	---

	<i>B</i> <i>Upponi,<sup>84</sup> von Schoultz,<sup>85</sup> Kroman<sup>86</sup></i>
--	---

#### **4.5. Hormonale suppletietherapie**

Een recent prospectief onderzoek van gezonde vrouwen (Million Women Study) toont aan dat gebruik van hormonale substitutie therapie (HST) leidt tot een verhoogde incidentie en sterfte van borstkanker, m.n. wanneer oestrogeen-progestageen combinaties worden gebruikt. Dit risico wordt met de toename van de duur van gebruik groter. Na staken van de HST vervalt het verhoogde risico snel.<sup>87</sup> Deze gegevens komen overeen met die van de eerder gepubliceerde data van de overview uit 2001.<sup>88</sup> Voor vrouwen die in opzet curatief werden behandeld voor mammacarcinoom werd recent in een gerandomiseerde studie aangetoond dat HST de kans op een recidief verhoogt.<sup>89</sup>

#### *Conclusie*

Niveau 3	HST verhoogt het risico op het ontstaan van mammacarcinoom bij gezonde vrouwen. Voor patiënten na behandeling van mammacarcinoom geeft HST een verhoogde kans op een recidief.  <i>B</i> <i>Holmberg<sup>89</sup></i> <i>C</i> <i>Million Women Study Collaborators<sup>87</sup></i>
----------	---

#### **Informatieverstrekking en communicatie**

Naast de algemene aspecten die in het hoofdstuk psychosociale aspecten zijn besproken, is het belangrijk in de follow-up fase aandacht te besteden aan de volgende specifieke aspecten:

- Bij de start van de follow-up periode wordt met de patiënte besproken wat het doel is en de frequentie van de controle bezoeken en door welke hulpverleners die follow-up wordt uitgevoerd.
- De frequentie en reden van eventuele nadere onderzoeken worden met de patiënte besproken en minimaal éénmaal gecombineerd met het bezoek aan de mammacare verpleegkundige, indien noodzakelijk vaker.
- Het is belangrijk dat een contactpersoon (frequent de mammacare verpleegkundige) wordt aangewezen. Er wordt aan de patiënte duidelijk aangegeven dat zij zich te allen tijde tot deze contactpersoon kan wenden in geval van optreden van symptomen die aanleiding geven tot ongerustheid en voor het vernemen van uitslagen van onderzoek. Oplossing van de gepresenteerde problemen wordt geboden door de daartoe toegeruste discipline (medisch specialist, maatschappelijk werk, fysiotherapeut of BVN).
- Optreden van mogelijke, borstkankerspecifieke problemen wordt aangegeven, zoals: bewegingsbeperking van de arm, lymfoedeem, huidproblemen, verwerkingsproblematiek, klachten van vroegtijdige overgang, pijnklachten ten gevolge van beschadiging van de nervus intercosto brachialis of bestraling van de borst, vermoeidheid, problemen rondom prothesen en lichaamshouding en teleurstelling van de vrouw met betrekking tot het cosmetisch resultaat van de borst na de behandeling.
- Bij het afbouwen van de controlebezoeken wordt duidelijk besproken welke symptomen aanleiding geven contact op te nemen. De informatie, genoemd onder het derde punt, wordt herhaald.

## Advies

Het doel van de follow-up na behandeling voor een invasief carcinoom en DCIS is het geven van voorlichting en begeleiding en het in een zo vroeg mogelijk stadium opsporen van een locoregionaal recidief of tweede primair carcinoom.

Het volgende follow-up schema wordt geadviseerd:

- eerste jaar: eens per drie maanden
- tweede jaar: eens per half jaar
- daarna: jaarlijks.

De optimale duur van de follow-up is onbekend. Deze wordt in overleg tussen arts en patiënt bepaald. De keuze voor de duur kan niet gemaakt worden zonder invulling te geven aan de primaire aspecten van follow-up: voorlichting aan de patiënt, zorg voor de patiënt en inschatting van recidief risico's en zal zo zelden de duur van 5 jaar te boven gaan, met dien verstande dat mammografische controle volgens de richtlijn plaatsvindt.

Inhoudelijk wordt geadviseerd de follow-up te laten bestaan uit een anamnese en lichamelijk onderzoek. Het gebruik van HST wordt ontraden. Tot 60 jaar wordt een jaarlijks mammogram geadviseerd, daarna eens per twee jaar. Bij vrouwen ouder dan 75 jaar kan overwogen worden deze controle te staken.

Wie de follow-up coördineert is afhankelijk van de expertise en bereikbaarheid van de participanten in de mammazorg: mammacareverpleegkundige, chirurg, internist, radiotherapeut.

Het moet aan eerste lijn en patiënte duidelijk zijn waar ze zich, in geval van klachten, kan vervoegen voor nadere hulp en advies.

## Literatuur

1. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and Radiotherapy Group. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
2. Dongen JA van, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and stage II breast cancer, EORTC 10801trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-8.
3. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DNJR, d'Angelo T, Steinberg SM, DeMoss E, et al. Mastectomy versus breast conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast. A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-83.
4. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW et al. Danish randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: Six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
5. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1574-9.
6. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 87: 1669-73.
7. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: an update. Ontario clinical oncology group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
8. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast conserving therapy vs mastectomy in early stage breast cancer: a meta analysis of 10-year survival. *Cancer J*

- Sci Am 1997; 3: 6-12.
9. Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C, et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501-6.
  10. Hunt KK, Ames FC, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced noninflammatory breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 393-410.
  11. Merajver SD, Weber BL, Cody R, Zhang D, Strawderman M, Calzone KA, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2873-81.
  12. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, et al. Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999; 50: 267-75.
  13. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Conolly JL, Gelman RS, Rose MA et al. Time course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 255-61.
  14. Kurtz JM, Spitalier J-M, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jaquemier J, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 87-93.
  15. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, et al. Ten year results in 1070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer* 1995; 75: 2328-36.
  16. Rangan AM, Ahern V, Yip D, Boyages J. Local recurrence after mastectomy and adjuvant CMF: implications for adjuvant radiation therapy. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 649-55.
  17. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-31.
  18. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 11-6.
  19. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Mignolet F, West Andersen K, et al on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Prognosis after salvage treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer* 1999; 35: 32-8.
  20. Mendenhall NP, Devine JW, Mendenhall WM, Bland KI, Million RR, Copeland EM. Isolated local-regional recurrence following mastectomy for adenocarcinoma of the breast treated with radiation therapy alone or combined with surgery and/or chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988; 12: 177-85.
  21. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Survival following loco-regional recurrence of breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 285-91.
  22. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jaquemier J, Pietra J-C, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
  23. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand J-C et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-25.
  24. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 293-8.
  25. Rutgers EJ, van Rossum AB, Peterse JL, Cohen P, Borger JH, Kemperman HW. Breast-conserving therapy for invasive carcinoma: diagnosis of local recurrence. *Neth J Surg* 1991; 43: 110-3.

26. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 493-6.
27. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 39-43.
28. Kramer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of local recurrence in breast cancer. *Anticancer Res.* 1998; 18: 2159-61.
29. Drew PJ, Kerin MJ, Turnbull LW, Imrie M., Carleton PJ, Fox JN, et al. Routine screening for local recurrence following breast-conserving therapy for cancer with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 265-70.
30. Warren RM, Crawley A. Is breast MRI ever useful in a mammographic screening programme? *Clinical Radiology* 2002; 57:1090-7.
31. Belli P, Costantini M, Romani M, Marano P, Pastore G. Magnetic Resonance imaging in breast cancer recurrence. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 73: 223-35.
32. Mumtaz H, Davidson T, Hall-Craggs MA, Payley M., Walmsley K, Cowley G, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and conventional triple assessment in locally recurrent breast cancer. *British Journal of Surgery* 1997; 84: 1147-51.
33. Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 187-90.
34. Gage I, Schnitt SJ, Recht A, Abner A, Come S., Shulman LN, et al. Skin recurrence after breast-conserving therapy for early breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 480-6.
35. Langlands A, Pocock S. Kerr G, Gore S. Long-term survival of patients with breast cancer: a study of the curability of the disease. *BMJ* 1979; 2: 1247-51.
36. Rosen P, Groshen W, Saigo P, Kinne D, Hellman S. A long-term follow-up study of survival in Stage I (TINOMO) and Stage II (TINIMO) breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 355-66.
37. Rutqvist LE: Increasing incidence and constant mortality rates of breast cancer: time trends in Stockholm County 1961-1973. *Breast Cancer Res Treat* 1984; 4: 233-43.
38. Harris J, Hellman S: Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment. *Cancer* 1986; 57: 925-8.
39. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials, *Lancet* 1998; 352: 930-42.
40. Tomin R, Donegan WL Screening for recurrent breast cancer-its effectiveness and prognostic value. *J Clin Oncol* 1987; 5: 62-7.
41. Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, Busch C, Demps L, Reintgen DS, et al. Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 522-8.
42. Kamby C. Routine check-ups of patients with breast cancer: significance of the referral pattern for survival after recurrence. *Ugeskr Laeger* 1991; 53: 2119-22.
43. Collins RF, Bekker HL, Dodwell DJ. Follow-up care of patients treated for breast cancer: a structured review. *Cancer Treat Rev* 2004; 30: 19-35.
44. Emens LA, Davidson NE. The follow-up of breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 338-348.
45. Vaittinen P, Hemminki K. Risk factors and age-incidence relationships for contralateral breast cancer. *Int J Cancer* 2000; 88: 998-1002.
46. Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer* 1986; 54: 483-92.
47. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2406-12.
48. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 925-36.
49. Broet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, et al. Contralateral

- breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1578-83.
50. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
  51. Mellink WAM, Holland R, Hendriks JHCL, Peeters PHM, Rutgers EJT, van Daal WAJ. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer* 1991; 67 : 1844-8.
  52. Robinson E, Rennert G, Rennert HS, Neugut AI. Survival of first and second primary breast cancer. *Cancer* 1993; 71: 172-6.
  53. Roubidoux MA, Helvie MA, Lai NE, Paramagul C. Bilateral breast cancer: early detection with mammography. *Radiology* 1995; 196: 427-31.
  54. Kaas R, Hart AAM, Besnard APE, Peterse JL, Rutgers EJT. Impact of mammographic interval on stage and survival after the diagnosis of contralateral breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 123-7.
  55. Boer R, de Koning HJ, van Oortmarsen GJ, van der Maas PJ. In search of the best upper age limit for breast cancer screening. *Eur J Cancer* 1995; 31: 2040-3.
  56. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-70.
  57. Højris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999; 354: 1425-30.
  58. Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J, Bruning PF. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 1999; 85: 640-50.
  59. Shapiro CL, Recht A. Side effects of adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1997-2008.
  60. Shapiro CL, Hardenbergh PH, Gelman R, Blanks D, Hauptman P, Recht A, et al. Cardiac effects of adjuvant doxorubicin and radiation therapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3493-501.
  61. Hortobagyi GN, Buzdar AU, Marcus CE, Smith TL. Immediate and long-term toxicity of adjuvant chemotherapy regimens containing doxorubicin in trials at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. In: Lippman ME, ed. National Institutes of Health Consensus Development Conference on Adjuvant Chemotherapy and Endocrine Therapy for Breast Cancer. NCI monographs. No.1 Washington D.C.: Government Printing Office, 1986:105-9. (NIH publication no. 86-2860)
  62. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125: 47-58.
  63. Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Bonadonna G. Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy. *Recent Results Cancer Res* 1993; 127: 247-255.
  64. Gennari A, Salvadori R, Donati S, Bengala C, Orlandini C, Danesi R, et al. Cardiotoxicity of epirubicin/paclitaxel-containing regimens: role of cardiac risk factors. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3596-602.
  65. Diamandidou E, Buzdar AU, Smith TL, Frye D, Witjaksono M, Hortobagyi GN. Treatment-related leukemia in breast cancer patients treated with fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide combination adjuvant chemotherapy: the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2722-30.
  66. Bergh J, Wiklund T, Erikstein B, Fornander T, Bengtsson NO, Malmstrom P, et al. Tailored fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide compared with marrow-supported high-dose chemotherapy as adjuvant treatment for high-risk breast cancer: a randomised trial. Scandinavian Breast Group 9401 study. *Lancet* 2000; 356: 1384-91.
  67. Levine M, Bramwell V, Pritchard K, Norris BD, Shepherd LE, Abu-Zahra H, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil in premenopausal women with node-

- positive breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-8.
68. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2365-70.
  69. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 1718-29.
  70. Valagussa P, Zambetti M, Biasi S, Moliterni A, Zucali R, Bonadonna G. Cardiac effects following adjuvant chemotherapy and breast irradiation in operable breast cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 209-16.
  71. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000; 356: 881-7.
  72. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1654-62.
  73. Love CD, Muir BB, Scrimgeour JB, Leonard RC, Dillon P, Dixon JM. Investigation of endometrial abnormalities in asymptomatic women treated with tamoxifen and an evaluation of the role of endometrial screening. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2050-4.
  74. Gerber B, Krause A, Müller H, Reimer T, Kulz T, Makovitzky J, et al. Effects of adjuvant tamoxifen on the endometrium in postmenopausal women with breast cancer: a prospective long-term study using transvaginal ultrasound. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3464-70.
  75. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
  76. Paganini-Hill A, Clark LJ. Eye problems in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 60: 167-72.
  77. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Osteoporose. Tweede herziene richtlijn. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2002.
  78. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 763-775.
  79. Dowsett M. Origin and characteristics of adverse events in aromatase inhibition therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (suppl 14): 58-69.
  80. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *Seminars in Hematology* 1997; 34: 4-12.
  81. Grunfeld E, Mant D, Yudkin P, Adewuyi- Dalton R, Cole D, Stewart J, Fitzpatrick R, Vessey M. Routine follow-up of breast cancer in primary care: randomised trial. *Brit Med J*1996; 313: 665-9.
  82. Schrameijer F, Brunenberg W. Psychosociale zorg bij kanker. Patiënten en hulpverleners over problemen en hulpaanbod. Utrecht: NcGv; 1992.
  83. Holmes MD, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, Hunter DJ, Willett WC. Dietary factors and the survival of women with breast carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 826-35.
  84. Upponi SS, Ahmad F, Whitaker IS, Purushotham AD. Pregnancy after breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39: 736-41.
  85. Schoultz E von, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 430-4.
  86. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997; 350: 319-22.
  87. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
  88. Manson JAE, Martin KA. Postmenopausal Hormone replacement therapy *N Engl J Med* 2001;



345: 34-40.

89. Holmberg L, Anderson H, HABITS committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363: 453-5.

## HOOFDSTUK 5. LOCOREGIONAAL RECIDIEF MAMMACARCINOOM

### *Inleiding*

Een locoregionaal recidief mammacarcinoom wordt gedefinieerd als een terugkomen van de ziekte in de borst, de thoraxwand, de oksel, het infraclaviculaire kliergebied of het parasternale kliergebied na in opzet curatieve behandeling. Een terugkomen van de ziekte in het supraclaviculaire kliergebied is volgens de nieuwe UICC TNM classificatie een regionaal recidief (2002, bijlage 1) en wordt ook als zodanig behandeld. Volgens de oude TNM classificatie (1997) gold het als afstandsmetastase.<sup>1</sup>

De kans op het ontwikkelen van een *lokaal* recidief na primaire behandeling is vooral afhankelijk van het stadium van de oorspronkelijke ziekte en na mammasparende behandeling (MST) ook van de leeftijd. Bij DCIS is deze na mastectomie (GRM) 0-4%, na microscopisch complete excisie alleen 16% en na excisie + 50 Gy radiotherapie 10% in 5 jaar. De helft van deze recidieven is invasief.<sup>2,3</sup> Bij T1-2 N0-1 invasief mammacarcinoom is het lokaal recidief percentage onafhankelijk van de keuze voor GRM of MST ongeveer 10% in 10 jaar.<sup>4-10</sup>

De frequentie van *regionale* recidieven wordt wisselend opgegeven, afhankelijk van het oorspronkelijk stadium van de ziekte, de mate van axillaire behandeling etc. Bij DCIS is regionale recidivering uiterst zeldzaam. Bij zogenoemde 'early breast cancer' worden percentages van 1-5% opgegeven,<sup>11-13</sup> bij 'high risk' groepen hogere percentages (7-15%).<sup>14-16</sup> Het 5-jaars locoregionaal recidiefpercentage voor locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom is na behandeling met een combinatie van chemotherapie en radiotherapie, met of zonder chirurgie 20-30%.<sup>17-19</sup> Voor alle groepen geldt dat de locoregionaal recidiefkans toeneemt naarmate de tumorhoeveelheid (grootte/T-stadium, hoeveelheid tumorpositieve lymfklieren) toeneemt. Ongeveer 60% van de locoregionale recidieven na een GRM treedt binnen drie jaar na de oorspronkelijke behandeling op, maar ook na 5 jaar kunnen recidieven nog optreden.<sup>13</sup> Na MST lijkt de kans op een lokaal recidief op langere termijn (na ongeveer 7 jaar) een tweede piek te vertonen.<sup>20</sup> De suggestie wordt gewekt dat deze late lokale recidieven zouden berusten op tweede primaire tumoren.<sup>21</sup>

Een locoregionaal recidief impliceert een slechtere prognose, zowel na GRM<sup>22-24</sup> als na MST.<sup>25-28</sup> In twee Europese fase III trials die randomiseerden tussen GRM en MST bleek de overleving en locoregionale controle van de 133 patiënten met een locoregionaal recidief na salvage behandeling identiek ongeacht de oorspronkelijke behandeling (GRM of MST).<sup>13</sup> Zowel na MST als na GRM treedt tweederde van de locoregionale recidieven geïsoleerd op, dat wil zeggen: zonder gelijktijdige metastasering op afstand.<sup>13,16,20,21</sup> Hoewel de prognose van geïsoleerde locoregionale recidieven met een  $\pm$  50-60% vijf-jaars overleving ongunstig is, is curatie mogelijk. De behandeling van een geïsoleerd locoregionaal recidief moet dus curatief van opzet zijn.

### **5.1. Diagnostiek**

Een locoregionaal recidief na GRM wordt meestal ontdekt door het lichamenlijk onderzoek tijdens de routine controle.<sup>29</sup> Na MST wordt 1/3 van de recidieven door de patiënte ontdekt, 1/3 bij beeldvorming en 1/3 door lichamenlijk onderzoek tijdens routine controle.<sup>30-33</sup> Het verdient aanbeveling om de diagnose locoregionaal recidief te bevestigen door middel van een histologisch biopt. Cytologie kan fout-positieve uitslagen geven, met name bij puncties uit een bestraald gebied.<sup>34</sup> Net als bij de diagnose van een lokaal uitgebreid

mammacarcinoom wordt een stadiëringsonderzoek, bestaande uit een thoraxfoto, een skeletscintigrafie, een echografie van de lever en een contralateraal mammogram ter uitsluiting van synchrone afstandsmetastasering en/of contralaterale tumor aanbevolen. In geval van een lokaal recidief kunnen ook lymfogene metastasen optreden in de contralaterale oksel of parasternaal.<sup>35</sup> Het lichamelijk onderzoek dient hierop gericht te zijn.

### Conclusie

Niveau 2	Een geïsoleerd locoregionaal recidief mammacarcinoom na GRM of MST heeft een 5-jaars overlevingskans van ongeveer 50-60%.
	A2 <i>van Tienhoven</i> <sup>13</sup>
	B <i>Kemperman,</i> <sup>25</sup> <i>Elkhuizen</i> <sup>28</sup>

## 5.2. Behandeling

De behandelingskeuze van een locoregionaal recidief hangt af van een groot aantal factoren, zoals primaire behandeling (GRM/MST, wel of geen adjuvante radiotherapie, chemotherapie en/of hormonale therapie), bevindingen bij stadiëringsonderzoek ten tijde van het locoregionale recidief (wel of geen synchrone afstandsmetastasen), uitgebreidheid van het recidief en resectabiliteit.

De prognose van een locoregionaal recidief mét synchrone afstandsmetastasering wordt bepaald door de lokalisatie en uitgebreidheid van de metastasering. De behandeling moet geïndividualiseerd worden en is in principe niet anders dan de behandeling van gemetastaseerde ziekte in het algemeen (zie betreffende hoofdstuk). Aangezien progressie van locoregionale ziekte kan leiden tot voor de patiënte onaangename situaties (pijn, ulceratie, cuirasse, lymfoedeem, plexus brachialis compressie) kan een lokale behandeling natuurlijk noodzakelijk of zinvol zijn naast een systemische behandeling. Voor locoregionale recidieven zonder synchrone afstandsmetastasen wordt in het algemeen gekozen voor een in opzet curatieve locoregionale behandeling. De belangrijkste prognostische factoren voor het resultaat van salvage behandeling van een locoregionaal recidief na GRM zijn het interval tussen oorspronkelijke behandeling en de grootte of uitbreiding van het recidief.<sup>13,22-24,36,37</sup> Ook bij de oorspronkelijke behandeling ongunstige factoren zoals positieve okselklieren<sup>13,36</sup> en de plaats van het recidief (lokaal of regionaal of beide) worden genoemd als prognostische factor.<sup>37</sup> Ook na MST is het interval de belangrijkste prognostische factor voor het effect van salvage behandeling,<sup>21,25,28,38,39</sup> naast de grootte van het recidief,<sup>40</sup> de oorspronkelijke klierstatus<sup>13</sup> en de lokalisatie (lokaal of regionaal) van het recidief.<sup>41</sup> Na MST is een aparte subgroep lokale recidieven te onderkennen, de late (na ongeveer 7 jaar) en/of elders dan de oorspronkelijke tumor in de borst gelokaliseerde recidieven. Deze hebben een veel betere prognose dan de vroege c.q. in of rond het oorspronkelijke litteken gelokaliseerde recidieven en zijn te beschouwen als tweede primaire tumoren.<sup>20,21,38,40</sup>

Interpretatie en vergelijking van behandelingsresultaten van verschillende studies is moeilijk omdat de groep patiënten met een locoregionaal recidief een zeer heterogene groep is en omdat auteurs naar verschillende subgroepen gekeken hebben. Zo heeft Jager in zijn studie alle locoregionale recidieven na mastectomie geanalyseerd ongeacht de aan- of afwezigheid van synchrone metastasering.<sup>36</sup> In de failure analyse van EORTC en DBCG trials werden alleen de geïsoleerde locoregionale recidieven beoordeeld. Sommige studies gaan alleen over lokale (borst)recidieven, of zelfs alleen over operabele borstrecidieven.<sup>38,42,43</sup> Niettemin lijkt de algemene tendens om te kiezen voor een intensieve locoregionale behandeling met

curatieve opzet. Afhankelijk van genoemde prognostische factoren lijkt hierbij voor behandeling van geïsoleerde locoregionale recidieven een 5-jaars overleving van ongeveer 50% en een 5-jaars locoregionale controle van 60-70% haalbaar.<sup>13</sup>

### **Lokale behandeling lokaal recidief na GRM**

Hoewel sommige auteurs bij lokaal recidief na GRM alleen hoog gedoseerde radiotherapie geven,<sup>22,36,44,45</sup> is in de meeste series één of andere vorm van chirurgie voorafgegaan aan radiotherapie.<sup>12,13,23,24,37,46-48</sup> Hiermee wordt een betere lokale controle bereikt.<sup>24,37</sup> Verschillen in uitkomsten van deze retrospectieve studies moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd, door verschillen in patiëntenpopulaties, in uitgevoerde therapie en therapietechnieken. In 20-40% van de gevallen blijkt het lokale recidief niet resectabel.<sup>12,13,24</sup> Zo vroeg mogelijke detectie van het lokale recidief, zo mogelijk volledige chirurgische verwijdering en hoog gedoseerde radiotherapie lijkt de beste behandelingsresultaten te geven. Met hoog gedoseerde radiotherapie wordt hier bedoeld: een dosis equivalent aan 50 Gy in 5 weken in geval van microscopisch complete excisie met een boost dosis bij minder dan microscopisch complete excisie. Indien een geïsoleerd lokaal recidief optreedt in een voorheen bestraald gebied is hoog gedoseerde radiotherapie niet mogelijk. In dat geval is laag gedoseerde herbestraling met hyperthermie de behandeling van keuze. Hiermee werd in een vijftal gerandomiseerde trials een significant betere lokale controle bereikt dan met herbestraling alleen.<sup>49</sup> Ook voor deze situatie geldt dat de hoeveelheid tumor een belangrijke prognostische factor is. Er zijn aanwijzingen dat ook in deze situatie een betere lokale controle mogelijk is als het recidief eerst chirurgisch verwijderd is (kan worden).<sup>50</sup> Persistierende cutane metastasen kunnen effectief palliatief behandeld worden met lokaal miltefosine-oplossing.<sup>51</sup>

### **Lokale behandeling lokaal recidief na MST**

De meeste literatuur over lokale recidieven na MST gaat over recidieven in de borstklier.<sup>12,13,38-43,52</sup> De meeste auteurs adviseren salvage mastectomie als behandeling van keuze, hoewel sommigen in een geselecteerde groep ook lokale reëxcisie mogelijk achten, of zelfs herbestraling.<sup>53-55</sup> Ook hier geldt dat de meeste series een flinke selectie hebben, zodat vergelijking van resultaten erg lastig is. Ook na MST is een deel (18-27%) van de lokale recidieven niet operabel.<sup>13,56</sup> In die gevallen wordt herbestraling met hyperthermie geadviseerd.

### **Lokale behandeling van regionale recidieven na GRM of MST**

De regionale recidieven vormen een aparte, heterogene, categorie. In principe is een regionaal recidief na GRM niet verschillend van een regionaal recidief na MST. Hieronder vallen, in afnemende frequentie, de oksel, supraclaviculaire, infraclaviculaire en parasternale recidieven. Er is weinig literatuur met adviezen voor behandeling en voor zover aanwezig, betreft het series waarin lokale en regionale recidieven als een gezamenlijke groep worden beschreven.<sup>13,22-24,36,37,45,46-48,49,59</sup> In feite is het gevoerde beleid voor de regionale recidieven in deze series niet anders dan voor de lokale recidieven, met dien verstande dat regionale recidieven uit de aard der zaak minder vaak toegankelijk zijn voor resectie.

In het algemeen kan dus een zelfde advies gelden als geformuleerd voor de lokale recidieven na GRM. Bij recidieven in onbestraald gebied: hoog gedoseerde radiotherapie, zo mogelijk voorafgegaan door chirurgische verwijdering van het recidief. Indien in tevoren bestraald gebied: herbestraling met hyperthermie.

Het is mogelijk dat met de invoering van de schildwachtklieprocedure okselrecidieven vaker gaan voorkomen. Het ligt voor de hand aan te nemen dat voor een oksel 'recidief' na een tumor negatieve SWK een okselklierdissectie de behandeling van keuze zal zijn, eventueel gevolgd door radiotherapie, afhankelijk van de bevindingen bij microscopisch onderzoek.'

#### Conclusies

Niveau 3	Bij een geïsoleerd lokaal recidief mammacarcinoom na GRM en/of een geïsoleerd regionaal recidief na GRM of MST, in tevoren onbestraald gebied, lijkt hoog gedoseerde radiotherapie na chirurgische verwijdering van de tumor van toegevoegde waarde te zijn.  C Mendenhall, <sup>23</sup> Schwaibold, <sup>24</sup> Jager, <sup>36</sup> Mora, <sup>46</sup> Kamby, <sup>47</sup> Willner <sup>48</sup>
Niveau 3	Bij een geïsoleerd lokaal recidief na MST leidt salvage mastectomie tot acceptabele lokale controle.  C Kurtz, <sup>38</sup> Fourquet, <sup>39</sup> Osborne, <sup>40</sup> Haffty, <sup>41</sup> Fowble, <sup>42</sup> Abner, <sup>43</sup> Dalberg <sup>52</sup>
Niveau 1	Bij een lokaal recidief mammacarcinoom in eerder bestraald gebied leidt laag gedoseerde herbestraling met hyperthermie tot een verbeterde lokale tumorcontrole ten opzichte van radiotherapie alleen (OR = 2,3).  A1 Vernon <sup>49</sup>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat bij een lokaal recidief in bestraald gebied cytoreductieve chirurgie voorafgaand aan hyperthermie met herbestraling een betere lokale controle geeft.  C van der Zee <sup>50</sup>

#### **Systemische behandeling locoregionaal recidief**

Door de positieve resultaten van adjuvante systemische behandeling na primaire locoregionale behandeling van het stadium I en II mammacarcinoom en de veelal trage groeisnelheid van het mammacarcinoom, waardoor de recidieftumor vaak pas na jaren manifest wordt, dringt de vraag zich op of uitgestelde of 'secundaire adjuvante' systemische behandeling ook tot overlevingsvoordeel zou kunnen leiden. Over systemische behandeling bij locoregionaal recidief is echter weinig literatuur. Er is één gerandomiseerde trial waarin het effect van adjuvante hormonale therapie na salvage behandeling voor locoregionaal recidief mammacarcinoom is onderzocht. Daarin werd een verschil in 5-jaars ziektevrije overleving van 36% versus 54% gevonden.<sup>57</sup> Er zijn enkele pogingen ondernomen om de rol van 'secundaire adjuvante' chemotherapie na locoregionale behandeling van locoregionale recidieven te onderzoeken in een gerandomiseerde trial, onder andere van de EORTC en van de Swiss Group for Clinical Cancer Research.<sup>57</sup> Deze pogingen zijn echter gestaakt wegens gebrek aan patiënteninstroom. Enkele studies onderzochten retrospectief de rol van aanvullende chemotherapie, maar vonden geen of geen significant verschil.<sup>58,59</sup>

Het toepassen van de resultaten van de EBCTCG meta-analyse op deze groep is moeilijk

omdat de patiëntengroep in een aantal opzichten verschilt van de groep patiënten die zich met stadium I of II (vroeg stadium) mammacarcinoom presenteert.<sup>60</sup> In de eerste plaats is de prognose van patiënten met een locoregionaal recidief mammacarcinoom slechter dan die van patiënten met een primair stadium I of II mammacarcinoom. De prognose komt veeleer overeen met die van patiënten met een primair locoregionaal uitgebreid mammacarcinoom, en voor die groep is geen overlevingsvoordeel aangetoond van adjuvante chemotherapeutische behandeling. Prognostische factoren voor het krijgen van een locoregionaal recidief (zoals positieve klieren, grote tumor, extreem jonge leeftijd) komen overeen met factoren die nopen tot systemische adjuvante therapie na de initiële behandeling. Veel patiënten met een locoregionaal recidief hebben bij hun oorspronkelijke behandeling al adjuvante systemische behandeling gehad. Het is de vraag of 'secundaire adjuvante' chemotherapie in deze situatie nog zinvol zal zijn. Mogelijk zijn er subgroepen die zouden kunnen profiteren van 'secundair adjuvante' chemotherapie:

- patiënten met een invasief recidief met slechte tumorkenmerken na oorspronkelijke behandeling van een DCIS
- patiënten die bij hun oorspronkelijke behandeling een tumorexcisie, schildwachtklierprocedure en radiotherapie hadden gehad wegens een T1N0 mammacarcinoom, en zich in tweede instantie alsnog presenteren met een okselklier 'recidief'
- bij recidief na MST, waarbij er oorspronkelijk geen adjuvante therapie gegeven is en op basis van lang interval sprake lijkt te zijn van een tweede primaire tumor; adjuvante therapie kan vooral overwogen worden bij een grote tumor of slechte differentiatiegraad.

Bij niet resectabele locoregionale recidieven kan mogelijk de locoregionale controle worden verbeterd met 'secundaire neo-adjuvante' chemotherapie, naar analogie met primair locoregionaal uitgebreide ziekte, maar ook hiervoor bestaat in de literatuur geen evidence.

#### Conclusie

Niveau 3	Bij behandeling van een locoregionaal recidief kan 'secundaire adjuvante' hormonale therapie een verbetering van de ziektevrije overleving geven.  A2 <i>Borner</i> <sup>57</sup>
----------	---

Niveau 3	Er is onvoldoende bewijs voor het nut van 'secundaire adjuvante' chemotherapie bij de behandeling van een locoregionaal recidief.  C <i>Danoff</i> , <sup>58</sup> <i>Haylock</i> <sup>59</sup>
----------	---

#### Overige overwegingen

In geval van locoregionale recidieven die tegelijkertijd met of na afstandsmetastasen optreden geldt dat op basis van risico-inschatting het relatieve belang van systemische en locoregionale behandeling moet worden afgewogen. Hierbij moet voor ogen worden gehouden dat een ongecontroleerd locoregionaal recidief een grote morbiditeit voor de patiënte met zich meebrengt en dat locoregionale behandeling een betere kans heeft dat te voorkomen dan systemische behandeling alleen.

#### Advies

Patiënten met een geïsoleerd locoregionaal recidief mammacarcinoom worden met een curatieve intentie als volgt behandeld:

- Bij een lokaal recidief na GRM en/of een geïsoleerd regionaal recidief na GRM of MST, in tevoren onbestraald gebied: hoog gedoseerde radiotherapie, zo mogelijk voorafgegaan door chirurgische verwijdering van de tumor
- Bij een locoregionaal recidief in voorheen bestraald gebied: herbestraling, met hyperthermie
- Bij recidief in de gespaarde borst: salvage mastectomie
- Indien de hormoonreceptoren positief zijn: 'secundair adjuvante' hormonale behandeling.

'Secundaire adjuvante' chemotherapie kan in een aantal situaties overwogen worden.

### **Ondersteunende zorg, voorlichting**

De ontdekking van een locoregionaal recidief is voor de patiënte een emotioneel beladen gebeurtenis. Aan de patiënte moet worden uitgelegd, liefst in aanwezigheid van een partner of vertrouwd persoon, dat de prognose hiermee slechter is geworden en dat aanvullend onderzoek nodig is om metastasering uit te sluiten. De hulp van een mammacare verpleegkundige is nuttig. Het team van behandelaars moet openstaan voor de mogelijke behoefte van de patiënte aan psychische ondersteuning tijdens, maar vooral ook na de behandeling, als na een langdurige periode van dagelijkse medische zorg patiënten weer zelf verder moeten.

### **Continuïteit van zorg**

Na behandeling van het locoregionale recidief moet de behandelaar alert zijn op vragen van de patiënte en problemen met betrekking tot de verwerking van de terugslag. De kans op een recidief of metastasering is met name de eerste jaren vrij hoog. Een nieuwe periode van follow-up lijkt om deze beide redenen wenselijk.

### **Spreiding en concentratie, infrastructuur**

Hyperthermie is slechts op enkele plaatsen in Nederland mogelijk (Amsterdam, Rotterdam, Tilburg).

### **Literatuur**

1. UICC. TNM classification of malignant disease, fifth edition, Geneva Switzerland 1997.
2. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, Peterse JL, Delledonne V, Rouanet P, et al on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and Radiotherapy Group. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomised phase III trial. *Lancet* 2000; 355: 528-33.
3. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, et al. Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998; 16: 441-52.
4. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, Lerut T, Mignolet F, Olthuis G, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast conserving therapy in stage I and stage II breast cancer, EORTC 10801 trial. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 15-8.
5. Lichter AS, Lippman ME, Danforth DNJR, d'Angelo T, Steinberg SM, DeMoss E, et al. Mastectomy versus breast conserving therapy in the treatment of stage I and II carcinoma of the breast. A randomized trial at the National Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1992; 10: 976-83.
6. Blichert-Toft M, Rose C, Andersen JA, Overgaard M, Axelsson CK, Andersen KW, et al. Danish

- randomized trial comparing breast-preserving therapy with mastectomy in mammary carcinoma: Six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
7. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, Del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast: long-term results of three randomized trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 1574-9.
  8. Morrow M, Harris JR, Schnitt SJ. Local control following breast conserving surgery for invasive cancer: results of clinical trials. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 87: 1669-73.
  9. Clark RM, Whelan T, Levine M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: an update. Ontario clinical oncology group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1659-64.
  10. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, White J, Steinberg S, Okunieff P, et al. Breast conserving therapy vs mastectomy in early stage breast cancer: a meta analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 6-12.
  11. Newman LA, Hunt KK, Buchholz T, Kuerer HM, Vlastos G, Mirza N, et al. Presentation, management and outcome of axillary recurrence from breast cancer. *Am J Surg* 2000; 180: 252-6.
  12. De Boer R, Hillen HF, Roumen RM, Rutten HJ, van der Sangen MJ, Voogd AC. Detection, treatment and outcome of axillary recurrence after axillary clearance for invasive breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 118-22.
  13. Van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Mignolet F, West Andersen K, et al on behalf of the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Prognosis after salvage treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomized trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer* 1999; 35: 32-8.
  14. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
  15. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J, Hansen PS, Rose C, Andersson M, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet*. 1999; 353: 1641-8.
  16. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, et al. Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: prognostic factors and implications for postoperative irradiation. *Radiother Oncol* 1999; 50: 267-75.
  17. Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C, et al. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988; 62: 2501-6.
  18. Hunt KK, Ames FC, Singletary SE, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Locally advanced noninflammatory breast cancer. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 393-410.
  19. Merajver SD, Weber BL, Cody R, Zhang D, Strawderman M, Calzone KA, et al. Breast conservation and prolonged chemotherapy for locally advanced breast cancer: the University of Michigan experience. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2873-81.
  20. Recht A, Silen W, Schnitt SJ, Conolly JL, Gelman RS, Rose MA, et al. Time course of local recurrence following conservative surgery and radiotherapy for early stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 255-61.
  21. Kurtz JM, Spitalier J-M, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jaquemier J, et al. The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 87-93.
  22. Aberizk WJ, Silver B, Henderson IC, Cady B, Harris JR. The use of radiotherapy for treatment of isolated locoregional recurrence of breast carcinoma after mastectomy. *Cancer* 1986; 58: 1214-8.
  23. Mendenhall NP, Devine JW, Mendenhall WM, Bland KI, Million RR, Copeland EM. Isolated local-



- regional recurrence following mastectomy for adenocarcinoma of the breast treated with radiation therapy alone or combined with surgery and/or chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988; 12: 177-85.
24. Schwaibold F, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 299-310.
  25. Kemperman H, Borger JH, Hart AAM, Peterse JL, Bartelink H, van Dongen JA. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 690-8.
  26. Fisher B, Anderson S, Fisher ER, Redmond C, Wickerham DL, Wolmark N, et al. Significance of ipsilateral breast tumour recurrence after lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327-31.
  27. Whelan T, Clark R, Roberts R, Levine M, Foster G. Ipsilateral breast tumor recurrence postlumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 11-6.
  28. Elkhuzen PH, Hermans J, Leer JW, van de Vijver MJ. Isolated late local recurrences with high mitotic count and early local recurrences following breast-conserving therapy are associated with increased risk on distant metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 387-96.
  29. Rutgers EJ, van Slooten EA, Kluck HM. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 187-90.
  30. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, Jochelson MS, Harris JR. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. *Am J Roentgenol* 1987; 148: 39-43.
  31. Rutgers EJ, van Rossum AB, Peterse JL, Cohen P, Borger JH, Kemperman HW. Breast-conserving therapy for invasive carcinoma: diagnosis of local recurrence. *Neth J Surg* 1991; 43: 110-3.
  32. Sardi A, Eckholdt G, McKinnon WM, Bolton JS. The significance of mammographic findings after breast-conserving therapy for carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 309-12.
  33. Dershaw DD, McCormick B, Osborne MP. Detection of local recurrence after conservative therapy for breast carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 493-6.
  34. Dornfeld JM, Thompson SK, Shurbaji MS. Radiation-induced changes in the breast: a potential diagnostic pitfall on fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1992; 8: 79-80.
  35. Perre CI, Hoefnagel CA, Kroon BB, Zoetmulder FA, Rutgers EJ. Altered lymphatic drainage after lymphadenectomy or radiotherapy of the axilla in patients with breast cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 1258.
  36. Jager JJ, Volovics L, Schouten LJ, de Jong JM, Hupperets PS, von Meyenfeldt MF, et al. Loco-regional recurrences after mastectomy in breast cancer: Treatment results and prognostic factors, Thesis (ch. 6) University of Utrecht, 1998.
  37. Van der Sangen MJ, Coebergh JW, Roumen RM, Rutten HJ, Vreugdenhil G, Voogd AC. Detection, treatment, and outcome of isolated supraclavicular recurrence in 42 patients with invasive breast carcinoma. *Cancer*. 2003 Jul 1;98(1):11-7..
  38. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, Ayme Y, Jaquemier J, Pietra J-C, et al. Local recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy; frequency, time course, and prognosis. *Cancer* 1989; 63: 1912-7.
  39. Fourquet A, Campana F, Zafrani B, Mosseri V, Vielh P, Durand J-C, et al. Prognostic factors of breast recurrence in the conservative management of early breast cancer: a 25 year follow up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 719-25.
  40. Osborne MP, Simmons RM. Salvage surgery for recurrence after breast conservation. *World J Surg* 1994; 18: 93-7.
  41. Haffty BG, Fischer D, Beinfield M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 293-8.
  42. Fowble B, Solin LJ, Schultz DJ, Rubenstein J, Goodman RL. Breast recurrence following conservative surgery and radiation: patterns of failure, prognosis, and pathologic findings from

- mastectomy specimens with implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 833-42.
43. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 44-8.
  44. Deutsch M, Parsons JA, Mittal BB. Radiation therapy for local-regional recurrent breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2061-5.
  45. Hsi RA, Antell A, Schultz DJ, Solin LJ. Radiation therapy for chest wall recurrence of breast cancer after mastectomy in a favorable subgroup of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42: 495-9.
  46. Mora EM, Singletary SE, Buzdar AU, Johnston DA. Aggressive therapy for locoregional recurrence after mastectomy in stage II and III breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 162-8.
  47. Kamby C, Sengelov L. Pattern of dissemination and survival following isolated locoregional recurrence of breast cancer. A prospective study with more than 10 years of follow up. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 45: 181-92.
  48. Willner J, Kiricuta IC, Kolbl O. Locoregional recurrence of breast cancer following mastectomy: always a fatal event? Results of univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 853-63.
  49. Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, et al. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 731-44.
  50. Van der Zee J, Rhooen GC van, Wijnmaalen AJ, Koper PC, van Putten WL. Reirradiatie met hyperthermie bij patiënten met een recidief mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 80-4.
  51. Leonard R, Hardy J, van Tienhoven G, Houston S, Simmonds P, David M et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 4150-9.
  52. Dalberg K, Mattsson A, Sandelin K, Rutqvist LE. Outcome of treatment for ipsilateral breast tumor recurrence in early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 69-78.
  53. Osteen RT. Risk factors and management of local recurrence following breast conservation surgery. *World J Surg* 1994; 18: 76-80.
  54. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, Conti AR, Cusumano F, Andreola S, et al. Reoperation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 84-7.
  55. Mullen EE, Deutsch M, Bloomer WD. Salvage radiotherapy for local failures of lumpectomy and breast irradiation *Radiother Oncol* 1997; 42: 25-9.
  56. Voogd AC, Rodrigus PT, Crommelin MA, Repelaer, van Driel OJ, Roukema JA et al. Lokaal recidief na borstsparende behandeling wegens mammacarcinoom; behandeling en prognose bij 82 patiënten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995; 139: 2422-7.
  57. Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, Greiner R, Harder F, Castiglione M, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. *Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol*. 1994; 12: 2071-7.
  58. Danoff BF, Coia LR, Cantor RI, Pajak TF, Kramer S. Locally recurrent breast carcinoma: the effect of adjuvant chemotherapy on prognosis. *Radiology* 1983; 147: 849-52.
  59. Haylock BJ, Coppin CM, Jackson J, Basco VE, Wilson KS. Locoregional first recurrence after mastectomy: prospective cohort studies with and without immediate chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 355-62.
  60. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an

overview of the randomized trials. Lancet 1998; 352: 930-42.

## HOOFDSTUK 6. DIAGNOSTIEK EN BEHANDELING VAN HET GEMETASTASEERDE MAMMACARCINOOM

### *Inleiding*

Op afstand gemetastaseerd mammacarcinoom moet worden beschouwd als een niet curabele ziekte. De mediane overleving na vaststelling van de metastasering is 1,5-2 jaar.<sup>1,2</sup> Er is echter een grote heterogeniteit in overleving; de marge kan variëren van enkele maanden tot vele jaren.<sup>1-4</sup> De belangrijkste doelstelling bij de behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom is het handhaven of verbeteren van de kwaliteit van leven door het bestrijden van klachten.

### **6.1. Diagnostiek**

Metastasering komt bij 75% van de patiënten aan het licht naar aanleiding van klachten.<sup>5</sup> De diagnostiek is gericht op de aard van de klachten van de patiënte en op de bevindingen bij lichamelijk onderzoek.

#### **6.1.1. Beeldvormend onderzoek**

##### *Klachten van het houdings- en bewegingsapparaat*

Bij 85% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar het skelet op. Het skelet met rood beenmerg wordt het meest frequent aangetast. De skeletscintigrafie is het onderzoek van eerste keuze, aangevuld met skeletfoto's van de symptomatische gebieden en de afwijkingen gevonden met de scintigrafie. Bij interpretatieproblemen voldoet aanvullende diagnostiek met behulp van blanco CT-onderzoek in vele gevallen, maar MRI-onderzoek is sensitiever.<sup>6,7</sup>

##### *Klachten van de luchtwegen en het hart*

Pleuritis carcinomatosa is bij 20% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte het eerste symptoom van metastasering, voor longmetastasen worden frequenties van 15-25% genoemd. Bij patiënten met een mammacarcinoom in de voorgeschiedenis blijken solitaire longlaesies tot in 50% van de gevallen te berusten op longkanker, met name bij rooksters.<sup>8</sup> Voor het inventarisatieonderzoek wordt een X-thorax geadviseerd. Indien de longfoto onvoldoende informatie geeft volstaat een CT zonder contrast om longmetastasen aan te tonen en een CT met contrast bij verdenking op lymfogene metastasering. Interstitiële longafwijkingen op basis van lymfangitis carcinomatosa kunnen het beste in beeld worden gebracht met HR-CT.<sup>9</sup> Vaak is echter een biopsie nodig om de diagnose lymfangitis carcinomatosa van de long te kunnen vaststellen.<sup>9</sup> Pericarditis carcinomatosa is een weinig frequent voorkomende localisatie van het gemetastaseerde mammacarcinoom. De bevindingen bij lichamelijk onderzoek, een X-thorax en echografie van het hart volstaan ter diagnostiek.

##### *Buikklachten*

Bij 40-50% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte treedt metastasering naar de lever op. Levermetastasen zijn zelden solitair. Bij inventarisatieonderzoek voldoet de echografie. Bij klinische verdenking en negatief echografisch onderzoek dient de echografie gevolgd te worden door CT-scan omdat de sensitiviteit hoger is.<sup>10,11</sup> Bij verdenking op maligne ascites wordt het bewijs geleverd door het aantonen van tumorcellen in het

ascitesvocht.

### *Neurologische klachten*

Hersenmetastasen komen bij 6-16% van alle patiënten met gemetastaseerde ziekte voor. Afbeelding van het CZS wordt alleen op indicatie verricht. De CT detecteert de meeste hersenmetastasen maar Gd-MRI heeft een hogere sensitiviteit. Bij verdenking op epidurale metastasen dient altijd een Gd-MRI gemaakt te worden. Het bewijs van het bestaan van een meningitis carcinomatosa wordt verkregen door het aantonen van tumorcellen in de liquor cerebrospinalis.

### *Algemene klachten van vermoeidheid en malaise*

Hiervoor is geen gericht beeldvormend onderzoek te adviseren.

### **6.1.2. Laboratoriumonderzoek**

Laboratoriumonderzoek wordt verricht om twee redenen:

- nadere diagnostiek in geval van specifieke klachten
- oriënterend om richting te geven aan nader onderzoek en keuze van therapie.

Er zijn onvoldoende gegevens om bij de diagnostiek het routinematig gebruik van de tumormarkers te adviseren.<sup>12</sup> De tumormarkers CA 27.29, CA 15.3 of CEA kunnen eventueel gebruikt worden als parameter van ziekte-activiteit indien er geen goed meetbare parameters (zoals bij sclerotische botmetastasen) zijn. Soms kan men aan de hand van markerstijging eerder progressie vaststellen in vergelijking met andere goed meetbare parameters. Er is echter zonder klinische of radiologische progressie in het algemeen geen reden het beleid te wijzigen.

### **6.1.3. Histologisch (cytologisch) onderzoek**

Bij het vermoeden van metastasering is het wenselijk de diagnose histologisch (cytologisch) te stellen, om het vermoeden te bevestigen en de hormoonreceptorstatus te bepalen, daar dit therapeutische consequenties kan hebben. De noodzaak van en de mogelijkheden voor het verkrijgen van histologische bevestiging hangen af van een aantal factoren als toegankelijkheid van de laesie(s) voor diagnostiek, de aard van de laesie, de tijd tussen vaststelling van de laesie en de diagnose primair mammacarcinoom, de multiplicitéit van de afwijkingen, het metastaseringspatroon, aanwijzingen voor het bestaan van een tweede primaire maligniteit enzovoorts. Individueel dienen deze factoren te worden afgewogen. Met name bij de eerste verdenking op een solitaire metastase is histologische of cytologische bevestiging wenselijk. Ook de HER-2-neu receptor status (van de primaire tumor of van de metastase) dient bepaald te worden, teneinde patiënten met een tumor met HER-2neu overexpressie (in het beloop van de ziekte) te kunnen behandelen met trastuzumab. (zie hoofdstuk immunotherapie)

Na het vaststellen van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom zal in het algemeen een volledig inventarisatieonderzoek plaatsvinden. Het doel hiervan is om bedreigende tumorlokalisaties op te sporen en het effect van behandeling te kunnen evalueren. De uitgebreidheid en localisatie van de ziekte kunnen tevens de therapiekeuze beïnvloeden.

### *Conclusie*

Niveau 3	Histologische (evt. cytologische) bevestiging van de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom is wenselijk, met name bij een eerste solitaire laesie.
----------	---

	C Wilkins <sup>8</sup>
--	------------------------

Niveau 3	Skeletscintigrafie, X-thorax en echografie van de lever zijn de onderzoeken van eerste keuze om de uitbreiding van de ziekte vast te leggen. Aanvullend onderzoek wordt verricht op indicatie.
	C Ellis, <sup>1</sup> Layer, <sup>6</sup> Nishimura, <sup>7</sup> Sheafor, <sup>10</sup> Frederick <sup>11</sup>

## 6.2. Behandeling

### 6.2.1. Systemische therapie

#### Hormonale therapie

Patiënten met een gemetastaseerd ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. Dit geldt ook indien de receptorstatus onbekend is. De responskans op eerstelijns hormonale therapie varieert van ± 30% bij ER+/PgR- tumoren tot ± 70% bij ER+/PgR+ tumoren.<sup>13</sup> De mediane duur van de respons is 12-18 maanden.<sup>14</sup> De reactie op hormonale therapie treedt soms langzaam op. Een observatieperiode van 16 weken of zelfs langer kan nodig zijn om regressie waar te nemen.<sup>15</sup> Patiënten met snelle progressie van de ziekte dan wel met uitgebreide viscerale metastasen worden derhalve meestal primair behandeld met chemotherapie.

De keuze van de soort hormonale therapie hangt af van de menopauzale status van patiënte en het toxiciteitsprofiel van de medicamenten en eventuele eerdere adjuvante hormonale behandeling.<sup>1,2,16</sup> De kans op een respons is voor alle hormonale manipulaties ongeveer gelijk. Tweedelijns hormoonbehandeling komt in aanmerking indien er een respons of stabilisatie van de ziekte op een eerdere endocriene therapie is opgetreden. De kans op respons neemt echter bij elke volgende 'lijn' met ± 50% af.<sup>16</sup> Ook na chemotherapie kan hormonale therapie worden overwogen. De aanbevolen volgorde van hormonale manipulatie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom is in onderstaande tabel samengevat.

Recent gepubliceerde fase III studies tonen dat de aromataseremmers anastrozole, letrozole en exemestane als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten meerwaarde hebben in vergelijking met tamoxifen.<sup>18-21</sup> Deze meerwaarde bestaat uit een frequentere respons, een langere tijd tot progressie en minder trombo-embolische complicaties. Hoewel de gegevens over de volgorde aromataseremmers – tamoxifen nog beperkt zijn is bovengenoemde meerwaarde een reden om aromataseremmers te adviseren als eerstelijns therapie bij postmenopauzale patiënten. Na falen van een niet-steroïdale aromataseremmer kan nog een respons of stabiele ziekte optreden met de steroïdale aromataseremmer exemestane.<sup>22</sup> Het anti-oestrogeen fulvestrant, een oestrogeenreceptor down regulator, is in een gerandomiseerde studie even effectief gebleken als tamoxifen in de eerste lijn en als anastrozole in de tweede lijn.<sup>23,24</sup> Ook toont dit middel activiteit in de derde of vierde lijn.<sup>25</sup>

Hormonale lijn	Behandeling of medicament	
	premenopauzaal	postmenopauzaal
1	Inductie postmenopauzale status (indien LH-RH combineren met tamoxifen)*	A: Niet-steroïdale aromataseremmers B: Steroïdale aromataseremmers

2	Als bij postmenopauzale patiënten (indien tamoxifen in de eerstelijns gehad, 'lijn 2' anti-oestrogenen overslaan)	Anti-oestrogenen
3		Progestagenen
4		A: Steroïdale aromataseremmers B: Niet-steroïdale aromataseremmers
5		Fulvestrant

\* Bij gebruik van LH-RH analogen is aangetoond dat combinatie met het anti-oestrogeen tamoxifen voordeel biedt.<sup>17</sup>

\*\* In uitzonderlijke situaties kan nog overwogen worden in laatste instantie farmacologische doseringen oestrogenen of androgenen te geven.

### **Chemotherapie**

Chemotherapie is de behandeling van keuze indien:

- hormonale therapie niet meer werkt;
- de ziekte snel progressief is;
- viscerale metastasering, met name uitgebreide diffuse long- en levermetastasering bestaat;
- ernstige cytopenie als gevolg van massale beenmergmetastasering aanwezig is;
- de hormoonreceptoren negatief zijn.

Bij behandeling met chemotherapie wordt vaak sneller resultaat gezien dan bij behandeling met hormonale maatregelen. Indien het mammacarcinoom minstens 6-12 maanden na beëindiging van adjuvante chemotherapie recidiveert en er een indicatie is voor chemotherapie, kan dezelfde combinatie worden overwogen met voldoende kans op respons. Deze kans lijkt wel toe te nemen naarmate het interval langer is. Binnen deze periode is het raadzaam een ander schema te hanteren. Voor patiënten met een tumor met HER2-neu overexpressie: zie *hoofdstuk immunotherapie*.

De kans op een respons met de standaard chemotherapie schema's als eerstelijns behandeling is ongeveer 40-60% met een mediane duur van de respons van  $\pm$  8 maanden.<sup>26,27</sup> Eerstelijns palliatieve chemotherapie kan bestaan uit een anthracycline bevattend schema (FAC, FEC, EC etc) of CMF. In de meeste studies is de responskans wat groter en de duur van de respons en tijd tot progressie wat langer bij gebruik van anthracycline bevattende schema's ten opzichte van het CMF schema.<sup>26,27</sup> Op enkele studies na wordt echter geen overlevingsvoordeel van anthracycline bevattende chemotherapie gezien ten opzichte van CMF.<sup>28</sup>

Er zijn 8 studies waarin een anthracycline/taxaan bevattende chemotherapie combinatie is vergeleken met een standaard anthracycline bevattend schema, FEC of FAC, AC of EC.<sup>29-36</sup>

De anthracycline/paclitaxel combinaties (4 studies) zijn tenminste even effectief als de standaard anthracycline bevattende schema's, met een trend tot hogere respons percentages in de anthracycline/paclitaxel arm van de studies. In één studie is er een significante verbetering in de tijd tot progressie en de overleving voor de anthracycline/paclitaxel combinatie. In deze studie heeft echter slechts 24% van de patiënten in de FAC arm na de studiemedicatie therapie met paclitaxel gekregen.<sup>29-32</sup>

Uit de 4 studies waarin een anthracycline/docetaxel schema vergeleken is met standaard

anthracycline bevattende chemotherapie blijkt dat de anthracycline/docetaxel combinatie in alle studies leidt tot significant hogere respons percentages en in 3 studies ook tot een langere ziektevrije overleving. De overleving is in de 2 kleinere studies ook langer voor de anthracycline/docetaxel combinatie.<sup>33-36</sup> De combinatie anthracycline/docetaxel is derhalve een effectieve chemotherapie voor het gemetastaseerde mammacarcinoom. Het grote verschil in het optreden van neutropene koorts tussen deze nieuwe combinatie en de standaard kuren (20-30% vs. 2-10%) maakt het anthracycline/docetaxel schema echter niet zondermeer toepasbaar bij alle patiënten.

In enkele gerandomiseerde fase II en III studies is sequentiële behandeling met een anthracycline en een taxaan vergeleken met de combinatie van beide middelen.<sup>37,38</sup> Ondanks hogere respons percentages en een langere ziektevrije overleving onder combinatietherapie in een van de studies was er geen verschil in overleving. De resultaten van de lopende fase III studies waarin de effectiviteit van sequentiële behandeling met een anthracycline en een taxaan vergeleken wordt met de combinatie van beide middelen en de binnenkort te verwachten meta-analyse m.b.t. de effectiviteit van de anthracycline/taxaan combinaties versus standaard chemotherapie schema's zullen duidelijk moeten maken welke (sub)groep patiënten voor welke behandelingsstrategie in aanmerking komt.

Dosisverhoging (met of zonder groeifactoren) toonde in een aantal studies bij patiënten met gemetastaseerde ziekte hogere responspercentages maar geen verlenging van de responsduur of overleving.<sup>39</sup> De morbiditeit nam echter wel toe. Buiten trialverband dienen dosisescalaties dan ook alleen bij uitzondering te worden toegepast. Dosisadherentie is echter ook van belang bij behandeling van de gemetastaseerde ziekte.<sup>40</sup>

Patiënten die in de eerste-lijn behandeld zijn met anthracycline-bevattende standaard therapie en die hiervoor resistent zijn geworden komen in aanmerking voor behandeling met taxanen als tweedelijns chemotherapie. De responskans varieert van 20-50% met een mediane duur van de respons van 3-5 maanden.<sup>26,27,41</sup> Patiënten die in de eerstelijns behandeld zijn met een anthracycline/taxaan schema komen bij progressie in aanmerking voor CMF of hernieuwde behandeling (mits zinvol) met een anthracycline of taxaan. Na behandeling met een anthracycline en een taxaan is er geen standaard vervolgbehandeling meer. Bij patiënten met een goede performance status kan behandeling met vinorelbine of capecitabine worden overwogen. De responspercentages en de duur van de respons van deze middelen na genoemde voorbehandeling zijn echter beperkt.<sup>42,43</sup>

Bij het bereiken van remissie of stabiele situatie kan de behandeling na de eerste 6 kuren worden voortgezet mits de bijwerkingen van de behandeling de kwaliteit van leven niet in belangrijke mate aantasten.<sup>26,44</sup> Meestal zullen echter niet meer dan (6-) 9 kuren worden gegeven.

### **Immunotherapie**

Bij 15-25 % van de patiënten met mammacarcinoom is er sprake van overexpressie van het HER2 eiwit.<sup>45</sup> Deze patiënten kunnen in aanmerking komen voor behandeling met het monoclonale antilichaam trastuzumab (herceptin) gericht tegen het extracellulaire domein van de HER2 receptor. Behandeling met trastuzumab monotherapie resulteert in fase II studies bij 10-20% van de intensief voorbehandelde patiënten in een objectieve respons, met een responsduur van ± 9 maanden.<sup>46,47</sup> In de studie van Vogel et al. werd trastuzumab monotherapie gegeven als eerste-lijns behandeling. De kans op een respons was in deze studie ± 35% met een responsduur van meer dan 12 maanden voor 57% van de patiënten.<sup>48</sup> Op grond van gegevens uit fase II studies met combinatiebehandelingen lijkt trastuzumab de



effectiviteit van diverse soorten chemotherapie te verhogen.<sup>47,49</sup> Combinaties van paclitaxel/trastuzumab, doxorubicine/trastuzumab en docetaxel/trastuzumab tonen een langere (progressie-vrije) overleving ten opzichte van chemotherapie alleen in gerandomiseerde fase III studies.<sup>50,51</sup> Gezien het doelgerichte werkingsmechanisme, de bewezen effectiviteit en het geringe bijwerkingenprofiel komen alle patiënten met een mammacarcinoom met sterke HER2 overexpressie (IHC3+ of FISH positief) in aanmerking voor behandeling met trastuzumab. Patiënten met een tumor met HER2 overexpressie die anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie hebben gehad komen in aanmerking voor eerste-lijns behandeling met een combinatie van een taxaan en trastuzumab. De effectiviteit van eerste-lijns behandeling met trastuzumab monotherapie wordt momenteel vergeleken met de effectiviteit van de combinatie trastuzumab plus docetaxel.

Een combinatie met anthracyclines dient echter vermeden te worden vanwege de verhoogde kans op cardiotoxiciteit.

### **Bisfosfonaten**

Bij patiënten met botmetastasen van een mammacarcinoom is aangetoond dat met name behandeling met intraveneus toegediende bisfosfonaten resulteert in een significante afname in de frequentie van het optreden van fractures, pijn of hypercalciemie.<sup>52-54</sup> In meerdere studies is aangetoond dat de kwaliteit van leven verbetert en dat de progressievrije periode van het mammacarcinoom wordt verlengd. Onbekend is nog wat de optimale dosis en duur van de behandeling met bisfosfonaten is.

### **Conclusies**

Niveau 1	<p>Bij premenopauzale patiënten met een HR+ gemetastaseerd mammacarcinoom geeft de combinatie tamoxifen en LHRH (vergeleken met behandeling met een van beide alleen) een langere ziektevrije overleving in de eerste lijn.</p> <p>A1 <i>Klijn</i><sup>17</sup></p>
----------	---

Niveau 1	<p>Bij postmenopauzale patiënten met een HR+ gemetastaseerd mammacarcinoom geven steroidale en niet-steroidale aromataseremmers een hoger remissiepercentage en een langer ziektevrije overleving dan tamoxifen in de eerste lijn.</p> <p>A2 <i>Nabholtz</i>,<sup>18</sup> <i>Mouridsen</i>,<sup>19</sup> <i>Bonneterre</i><sup>20</sup> <i>Paridaens</i><sup>21</sup></p>
----------	--

Niveau 1	<p>Bisfosfonaten verminderen de morbiditeit van botmetastasen.</p> <p>A1 <i>Hillner</i>,<sup>52</sup> <i>Major</i><sup>54</sup> A2 <i>Theriault</i><sup>53</sup></p>
----------	--

Niveau 3	<p>Toevoegen van trastuzumab aan anthracycline of taxane bevattende chemotherapie in de eerste lijn vergroot de kans op remissies, verlengt het ziektevrije interval en de totale overleving bij patiënten met Her-2-Neu 3+ tumoren.</p>
----------	--

	A2 <i>Slamon</i> <sup>50</sup>
--	--------------------------------

Niveau 3	De tumormarkers CA 27.29, of CA 15.3 of CEA zijn bij het ontbreken van meetbare/evalueerbare ziekte, geschikt om het effect van de behandeling te evalueren.  C <i>ASCO guidelines</i> <sup>12</sup>
----------	--

### Advies

- Patiënten met een gemetastaseerd ER+ en/of PgR+ mammacarcinoom komen in aanmerking voor hormonale therapie. Dit geldt ook indien de receptorstatus onbekend is. De keuze van de soort hormonale therapie wordt bepaald door de menopauzale status van patiënte en het toxiciteitsprofiel van de medicamenten. Bij snelle progressie, met name bij viscerale metastasen, verdient behandeling met chemotherapie de voorkeur.
- Bij botmetastasering wordt (ook) behandeling met bisfosfonaten geadviseerd.
- Voor patiënten met een gemetastaseerd mammacarcinoom met sterke overexpressie (IHC 3+) van HER2 dient de combinatie trastuzumab met een taxaan overwogen te worden als eerste-lijns chemotherapie, met name bij die patiënten die anthracycline-bevattende adjuvante chemotherapie hebben gehad. Combinaties met andere (niet-anthracycline bevattende) chemotherapeutica zijn in onderzoek.
- De tumormarkers CA 27.29, of CA 15.3 of CEA kunnen bij het ontbreken van meetbare/evalueerbare ziekte gebruikt worden om het effect van de behandeling te evalueren.

## 6.2.2. Overige therapieën

### Radiotherapie

Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van metastasen van het mammacarcinoom. Hierbij zijn zowel eenmalige als meer gefractioneerde bestralingen zeer effectief in het verminderen of voorkomen van klachten. De belangrijkste indicaties voor palliatieve radiotherapie zijn:

#### *Pijnlijke botmetastasen of (dreigende) pathologische fracturen*

Bij pijnlijke botmetastasering is radiotherapie de meest effectieve behandelingsmodaliteit; 71-79% van de patiënten ondervindt een significante afname van de pijn en bij 35-57% verdwijnt de pijn zelfs volledig. In de meeste gevallen kan volstaan worden met een eenmalige bestraling (8 Gy), die eventueel na verloop van tijd herhaald kan worden.<sup>55,56</sup> Bij grote, osteolytische laesies met kans op een pathologische fractuur of wervelmetastasen met myelumbedreiging wordt over het algemeen gekozen voor een hogere dosis en dus een gefractioneerd schema. Bij (dreigende) pathologische botbreuken wordt een, al dan niet preventieve, chirurgisch stabiliserende ingreep gecombineerd met postoperatieve radiotherapie om luxatie van het osteosynthese materiaal door lokale tumorprogressie te voorkomen.

#### *Hersen-/schedelbasismetastasen*

Hersenmetastasen veroorzaken vaak ernstige, neurologische symptomen, die de kwaliteit van leven sterk doen afnemen.

Gestart wordt met hoge dosis dexamethason, waardoor het tumorgeïnduceerde oedeem en

daarmee de hersendruk verminderen. Indien hierdoor de neurologische conditie niet verbetert, is er veelal sprake van uitgebreide neurologische schade en wordt er doorgaans afgezien van bestralingen. In de overige gevallen is radiotherapie de behandeling van eerste keus die leidt tot afname of stabilisatie van de neurologische uitvalsverschijnselen, vermindering van dexamethason-afhankelijkheid en een beperkte overlevingswinst.<sup>57</sup> Bij hersenzenuwuitval door schedelbasismetastasen is spoedbestraling geïndiceerd om verdere irreversibele uitval te voorkomen. In een klein percentage van de patiënten is er sprake van een solitaire hersenmetastase. Agressieve behandeling kan leiden tot een significante verbetering van de overleving. Hierbij kan overwogen worden om een metastasectomie te verrichten gecombineerd met postoperatieve radiotherapie. Overigens blijkt stereotactische bestraling een goed alternatief voor chirurgie te zijn.

#### *Epidurale myelum- of caudacompressie*

Verschijnselen die duiden op epidurale myelumcompressie zijn een spoedindicatie voor radiotherapie. Deze dient zo snel mogelijk gegeven te worden, omdat het behandelingsresultaat sterk afhankelijk is van de neurologische restfunctie. Indien de patiënt nog ambulante is, zal spoedbestraling vrijwel altijd leiden tot herstel of stabilisatie van de neurologische uitvalsverschijnselen, bij paraplegie echter zal een deel van de patiënten bedlegerig blijven.<sup>58,59</sup> Radiotherapie wordt meestal gecombineerd met hooggedoseerde dexamethason. Tevens is er plaats voor spoed neurochirurgisch en/of orthopedisch ingrijpen bij myelum- of caudacompressie door comprimerende (losse) botfragmenten. Radiotherapie heeft in die gevallen weinig of geen gunstig effect.

#### *Tumorfiltratie van plexus brachialis*

Tumorfiltratie van de plexus brachialis is meestal het gevolg van periclaviculaire lymfkliermetastasering. Vroegtijdige diagnostiek is van belang om ernstige chronische pijnklachten en neurologische uitval te voorkomen. Hooggedoseerde radiotherapie biedt een groot deel van de patiënten goede palliatie van de pijn en voorkomt (verdere) neurologische uitval.

#### *Orbita- en intraoculaire metastasen*

Zowel orbita- als choroideametastasen vormen een indicatie voor radiotherapie; deze behandeling heeft een gunstige invloed op de ptosis en oogbolbewegingen en leidt bij de meeste patiënten tot herstel of behoud van de visus.

#### *Ulcererende of bloedende metastasen/mammacarcinomen*

Radiotherapie heeft een gunstige invloed op ulcererende of bloedende tumoren. Niet zelden verandert een ulcererend tumorproces in een schone, goed te verzorgen wond en is er op termijn sprake van een volledige re-epithelialisatie. Een eenmalige dosis heeft een goed haemostatisch effect. Bij grote, ulcererende gezwellen zal, afhankelijk van de conditie van de patiënte, gekozen worden voor een hoger gedoseerd, gefractioneerd bestralingschema.

#### *Conclusies*

Niveau 1	Radiotherapie speelt een belangrijke rol bij de behandeling van botmetastasen; een eenmalige bestraling van 8 Gy resulteert bij het overgrote deel van de patiënten in een klinisch significante afname van de pijn.  A2 <i>Yarnold,<sup>55</sup> Steenland<sup>56</sup></i>
----------	--

Niveau 3	Radiotherapie kan verdere neurologische uitval als gevolg van
----------	---

	hersenmetastasering voorkomen en leidt tot een beperkte toename van de overleving.  <i>A2 Borgelt<sup>57</sup></i>
--	--

Niveau 3	Radiotherapie kan verdere neurologische uitval als gevolg van epidurale myelumcompressie voorkomen.  <i>B Maranzano<sup>59</sup></i> <i>C Hill<sup>58</sup></i>
----------	--

#### *Advies*

Bij (pijn-)klachten op basis van metastasering dient radiotherapie overwogen te worden.

#### ***Pijnbestrijding***

Als onderdeel van de palliatieve behandeling van gemetastaseerd mammacarcinoom speelt adequate pijnbestrijding een grote rol, met name in het kader van verbetering van de kwaliteit van leven. Daar dit niet ziektespecifiek is wordt verwezen naar leerboeken en literatuur hieromtrent.

#### ***Meningitis carcinomatosa***

De behandeling kan bestaan uit radiotherapie op locaties die klinisch bedreigende verschijnselen veroorzaken. Een alternatief kan zijn intrathecale toediening van een cytostaticum (bijvoorbeeld methotrexaat) lumbaal of via een Omayo reservoir. Systemische chemotherapie, zoals hoge dosis methotrexaat, leidt niet tot betere resultaten tenzij er buiten de hersenen eveneens sprake is van progressieve ziekte.

#### ***Ascites***

De ascitesvorming bij peritonitis carcinomatosa kan worden behandeld met ontlastende puncties. Indien portale hypertensie een (mede) reden is voor de ascites vorming, kunnen, zoutbeperking en diuretica (spironolacton met lisdiuretica) worden gegeven. Met een Denver shunt kan eventueel continue interne drainage worden verkregen.

#### ***Pleuritis carcinomatosa***

Na aanvullende diagnostiek, indien de diagnose gemetastaseerd mammacarcinoom vaststaat, kan ontlastende punctie worden overwogen naast (wijziging van) systemische therapie. Bij snel recidiverende of niet goed op systemische behandeling reagerende pleuraeffusie kan drainage met pleurodese toegepast worden.

#### ***Pericarditis carcinomatosa***

Pericardiocentese, eventueel gevolgd door pericardese of fenestratie.

#### ***Psychosociale ondersteuning***

Het gegeven dat er bij gemetastaseerde ziekte geen curatie mogelijk is brengt veel angst en onzekerheid met zich mee. Daarnaast kunnen de patiënten een scala van symptomen als pijn en kortademigheid hebben die op zichzelf angst kunnen geven. Meestal is een patiënte

al eerder met de diagnose borstkanker geconfronteerd en betekent dit in feite nog slechter nieuws. Het behandelingsteam dient hierop te anticiperen en mogelijkheden van begeleiding ter sprake te brengen.

De benadering en de zorg bij het gemetastaseerde mammacarcinoom zal overigens overeenkomen met de benadering en de zorg in andere fasen van de ziekte. Zie daarvoor het hoofdstuk over psychosociale aspecten.

### **Palliatieve fysiotherapie**

Fysiotherapie in de palliatieve fase kan leiden tot het herwinnen van activiteiten bij patiënten in deze fase. Na fysiotherapie kon een substantieel deel van de patiënten terugkeren naar de eigen woning, omdat de toename in de mobiliteit en ADL-functies dit weer mogelijk maakte.<sup>60</sup>

### **Conclusie**

Niveau 3	Fysiotherapie in de palliatieve fase kan nuttig zijn om ADL-functies te herwinnen. C Yoshioka <sup>60</sup>
----------	--

### **Gemetastaseerd mammacarcinoom bij de man**

Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van systemische therapie bij de man met een gemetastaseerd mammacarcinoom. De behandeling van het gemetastaseerde mammacarcinoom bij de man is afgeleid van het beleid bij de vrouw.<sup>61,62</sup> Er is onvoldoende ervaring met de behandeling van het mammacarcinoom bij de man met de 3-de generatie aromataseremmers. Theoretisch zou deze behandeling onvoldoende effectief kunnen zijn omdat de productie van oestradiol door de testes ( $\pm 20\%$  van de hoeveelheid circulerende oestrogenen) aromatase-onafhankelijk is.<sup>61</sup> Betreffende de hormonale behandeling dient de richtlijn geldend voor de premenopauzale vrouw gevolgd te worden.

### **Literatuur**

1. Ellis MJ, Hayes DF, Lippman ME. Treatment of metastatic breast cancer. In: Diseases of the breast, eds Harris J et al. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2nd Edition, 2000; 749-97.
2. Hayes DF, Henderson IC, Shapiro CL. Treatment of metastatic breast cancer: present and future prospects. *Semin Oncol* 1995; 22: 5-19.
3. Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T, Ziegler L, Frye K, Buzdar A. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14: 2197-205.
4. Falkson G, Gelman RS, Leone L, Falkson CL. Survival of premenopausal women with metastatic breast cancer. Longterm follow up of Eastern Cooperative group and Cancer Leukemia Group B studies. *Cancer* 1990; 66: 1621-9.
5. Rutgers EJTh, van Slooten EA, Kluck HH. Follow-up after treatment of primary breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 187-90.
6. Layer G, Steudel A, Schuller H, van Kaick G, Grunwald F, Reiser M, et al. MRI to detect bone marrow metastases in the initial staging of small cell lung carcinoma and breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 1004-9.
7. Nishimura R, Nagao K, Miyayama H, Yasunaga T, Asao C, Matsuda Y, et al. Diagnostic problems of evaluating vertebral metastasis from breast cancer with a higher degree of malignancy. *Cancer* 1999; 85: 1782-8.
8. Wilkins E, Head J, Burke J. Pulmonary resection for metastatic neoplasms in the lung. Experience at the massachusetts general hospital. *Am J Surg* 1978; 135: 480-3.

9. Reynolds HY. Diagnostic and management strategies for diffuse interstitial lung disease. Review. *Chest* 1998; 113: 192-202.
10. Sheafor DH, Frederick MG, Paulson EK, Keogan MT, DeLong DM, Nelson RC. Comparison of unenhanced, hepatic arterial-dominant, and portal venous-dominant phase helical CT for the detection of liver metastases in women with breast carcinoma. *AJR* 1999; 172: 961-8.
11. Frederick MG, Paulson EK, Nelson RC. Helical CT for detecting focal liver lesions in patients with breast carcinoma: comparison of noncontrast phase, hepatic arterial phase, and portal venous phase. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21: 229-35.
12. Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the ASCO. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78.
13. Clark GM, McGuire WL. Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer. *Semin Oncol* 1988; 15(suppl 1): 20-5.
14. Muss HB, Case LD, Atkins JN, Bearden JD, Cooper MR, Cruz JM, et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1630-8.
15. Falkson G, Gelman R, Falkson CI, Glick J, Harris J. Factors predictivity for response, time to treatment failure and survival in women with metastatic breast cancer treated with DAVTH a prospective ECOG study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2153-61.
16. Dickson RB, Lippman ME. Cancer of the breast; management of metastatic disease. In: *Cancer Principles and practice of Oncology* deVita VT et al eds. Lippincott Raven, Philadelphia/New York 5th edition, 2000; pp: 1602-6.
17. Klijn JGM, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R on behalf of the Combined Hormone Agents Trialists' Group. Combined tamoxifen and LHRH-agonist versus LHRH-agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomised trials. *J Clin Oncol* 2001; 19: 343-53.
18. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3758-3767.
19. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer. Results of a phase III study of the international letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2596-606.
20. Bonneterre J, Thürliman B, Robertson JFR. Anastrozole vs tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex randomised group efficacy and tolerability study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-57.
21. Paridaens R, Therasse P, Dirix L, Beex L, Piccart M, Cameron D. First-line hormonal treatment for metastatic breast cancer with exemestane or tamoxifen in postmenopausal patients- A randomized – phase III trial of the EORTC Group. 4th European Breast Cancer Conference, Hamburg, 15-18 March, 2004, abstract
22. Lonning PE, Bajetta E, Murray R, Tubania-Hulin M, Eisenberg PD, Mickiewicz E, et al. Activity of exemestane in metastatic breast cancer after failure of nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2234-44.
23. Howell A, Robertson JF, Abram P, Lichinitser MR, Elledge R, Bajetta E, et al. Comparison of fulvestrant versus tamoxifen for the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women previously untreated with endocrine therapy: a multinational, double-blind, randomised trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1605-13.
24. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomised trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North

- American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-95.
25. Howell A, Robertson JF, Quaresma Albano J, Aschermannova A, Mauriac L, Kleeberg UR, et al. Fulvestrant, formerly ICI 182,780, is as effective as anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing after prior endocrine treatment. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3396-403/
  26. Esteva FJ, Valero VV, Pusztai L, Boehnke-Michaud L, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Chemotherapy of metastatic breast cancer: What to expect in 2001 and beyond. *The Oncologist* 2001; 6: 133-46.
  27. Bontenbal M, de Wit R, Klijn JGM, Seynaeve C. Chemotherapie bij het gemetastaseerde mammacarcinoom. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 30: 1709-13.
  28. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, Ghislandi E, Penna A, Pistotti V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomised trials involving 31510 women. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3439-60
  29. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1707-15.
  30. Biganzoli L, Cufer T, Bruning P, et al: Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: the European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3114-21.
  31. Carmichel J : UKCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) vs. epirubicin and taxol (ET) in the first line treatment of women with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:22a, 2001 (abstr 84)
  32. Lück HJ, Thomssen C, Untch, et al: Multicentric phase III study in first line treatment of advanced metastatic breast cancer (ABC): epirubicin/paclitaxel (ET) vs epirubicin/cyclophosphamide (EC): A study of the AGO Breast Cancer Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:73a, 2000 (abstr 280)
  33. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 21:968-975, 2003
  34. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY, et al: Final results of the phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first-line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:35a, 2002 (abstr 137)
  35. Tubiana-Hulin M, Bonnetterre J, Bougnoux P, et al: Better survival with epirubicin-docetaxel (ET) combination as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer (MBC): Final results of a phase II randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:46, 2003 (abstr 182)
  36. Bontenbal M, Braun JJ, Creemers GJ, de Boer AC, Janssen JThP, Leys MBL et al. Phase II/III study comparing Doxorubicin and Docetaxel (AT) to Fluorouracil, Doxorubicin and Cyclophosphamide (FAC) as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch community setting trial. Submitted JCO
  37. Cresta, S. et al. A randomized phase II study of combination, alternating and sequential regimens of doxorubicin and docetaxel as first-line chemotherapy for women with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 433-9.
  38. Miles, D., G. von Minckwitz, and A. D. Seidman. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002; 7: 13-9.
  39. Rodenhuis S, de Vries EG. High-dose chemotherapy with stemcell support for solid tumors in adults. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 731-8.
  40. Hryniuk W, Frei E III, Wright FA. A single scale for comparing dose-intensity of all chemotherapy regimens in breast cancer: Summation dose-intensity. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3137-47.
  41. Bergh J, Jönssen PE, Glimelius B, Nugren P for the SBU-group. A systematic overview of chemotherapy effects in breast cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 253-81.

42. Awada A, Cardoso F, Atalay R, Giuliani R, Mano M, Piccart MJ. The pipeline of new anticancer agents for breast cancer in 2003. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2003; 48:45-63.
43. Seidman A, O'Shaughnessy J, Misset JL. Single-agent Capecitabine: a reference treatment for taxane-pretreated metastatic breast cancer? *The Oncologist* 2002; 7(suppl 6):20-8
44. Nortier JWR, Rodenburg CJ, Slee PHTJ, Blijham GH. Chemotherapie bij gemetastaseerd mammacarcinoom: intermitterend of continu? *Ned Tijdschr Geneesk* 1994; 138: 2383-6.
45. Baselga J. Monoclonal antibodies directed at growth factor receptors. *Ann Oncol* 2000; 11: 187-90.
46. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48
47. Estevez LG, Seidman a. HER2-positive breast cancer. Incidence, prognosis, and treatment options. *Am J. Cancer* 2003; 2:169-79.
48. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 719-26.
49. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, Gelmon RS, Tribou L, Parker LM et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2722-30
50. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Pharm D et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her2 for metastatic breast cancer that overexpress Her2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
51. Extra JM, Cognetti F, Chan S, Maraninchi D, Snyder R, Lluch A et al. Randomised phase II trial of trastuzumab (herceptin) plus docetaxel versus docetaxel alone, as first-line therapy in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003; 5: S202.
52. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski T, Gralow J, Yee GC, Janjan NA et al. American Society of Clinical Oncology 2003 Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042-57.
53. Theriault RL, Lipton A, Hortobagyi GN, Leff R, Gluck S, Stewart JF, et al. Pamidronate reduces skeletal morbidity in women with advanced breast cancer and lytic bone lesions: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 846-54.
54. Major PP, Lipton A, Berenson J, Hortobagyi G. Oral bisphosphonates: A review of clinical use in patients with bone metastases. *Cancer* 2000; 88: 6-14
55. Yarnold JR, on behalf of the bone pain trial working party. 8 Gy single fraction radiotherapy for the treatment of metastatic skeletal pain: randomised comparison with a multifraction schedule over 12 months of patient follow up. *Radiother Oncol* 1999; 52: 111-21.
56. Steenland E, Leer J, Houwelingen H van, Post WJ, van den Hout WB, Kievit J et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52: 101-9.
57. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, Brady LW, Chang CH, Davis LW, et al. The palliation of brain metastases. Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Oncol Biol Phys* 1980; 6: 1-9.
58. Hill ME, Richards MA, Gregory WM, Smith P, Rubens RD. Spinal cord compression in breast cancer: a review of 70 cases. *Br J Cancer* 1993; 68: 969-73.
59. Maranzano E, Latini P, Checcaglini F, Perrucci E, Aristei C, Panizza BM, et al. Radiation therapy of spinal cord compression caused by breast cancer: report of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 301-6.
60. Yoshioka H. Rehabilitation for the terminal cancer patient. *Am J Phys Med Rehabil* 1994; 73: 199-206



61. Volm MD. Male breast cancer. *Current Treatment Options in Oncology*. 2003; 4:159-64
62. Giordano SH, Valero V, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Efficacy of anastrozole in male breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002; 25:235-7

## HOOFDSTUK 7. PSYCHOSOCIALE ASPECTEN

### *Inleiding*

Kanker en de consequenties daarvan hebben vaak een grote invloed op het leven van de persoon die aan de ziekte lijdt. In de eerste plaats is er de verstoring van toekomstperspectieven en soms het uitzicht op een beperkte levensduur. Wat eerst een vanzelfsprekend levenspad leek, wordt vaak wreed verstoord bij het vernemen van de diagnose. Daarnaast is er de last van de directe gevolgen van de ziekte: het ondergaan van medische ingrepen, de onzekerheid bij bespreking van diagnose en prognose, lichamelijke klachten, dysfunctioneren in het dagelijkse leven en soms lichamelijke verminking. Ook voor de sociale omgeving, met name de partner en de kinderen, betekent de ziekte een belasting; vanwege de behoefte mee te leven met de emotionele reacties van de patiënte, vanwege de praktische consequenties van de ziekte en de behandeling en vanwege het gezamenlijk gewijzigde toekomstbeeld. Een ingrijpende ziekte als kanker vergt veel van het aanpassingsvermogen en kan leiden tot negatieve emotionele gevolgen: angst, spanning, onzekerheid, piekeren en depressie. In een literatuuroverzicht wordt een prevalentie 20-30% voor psychische klachten 1 tot 2 jaar na diagnose gerapporteerd.<sup>1</sup>

Aandacht voor psychosociale aspecten wordt uiteraard niet alleen ingegeven vanuit de wens psychische problemen te voorkomen of te verminderen. Zo is de wenselijkheid van goede voorlichting over de gevolgen van medische ingrepen vanzelfsprekend sinds de patiënte als een mondige participant is geaccepteerd. Ook zal aandacht voor psychosociale aspecten mensen helpen in hun aanpassingsproces, die het ook op eigen kracht zouden redden. De studie van Fallowfield et al (1990) naar de effecten op kwaliteit van leven van borstampuatie versus borstsparende operatie is hierbij veelzeggend.<sup>2</sup> De soort operatie bleek er niet toe te doen, maar wel het type chirurg. Het depressieniveau was een jaar na operatie lager indien de chirurg gewoon was de vrouw de keuze te laten en de opties uitvoerig met de vrouw te bespreken, dan bij chirurgen die een voorkeur hadden voor één van beide soort ingrepen. Hieronder wordt apart aandacht besteed aan de rol van de arts en verpleegkundige met betrekking tot communicatie en aan psychosociale begeleiding.

### *Conclusie*

Niveau 1	Bij een aanzienlijk deel van de patiënten treden negatieve emotionele gevolgen van de ziekte en de behandeling op. Eén à twee jaar na de diagnose rapporteren 20-30% van de patiënten psychische klachten.  <i>A1 Irvine<sup>1</sup></i>
----------	--

### **7.1. Communicatie**

Arts-patiënte communicatie is een wezenlijk onderdeel van goede medische zorg. Adequate communicatie heeft positieve effecten op patiëntentevredenheid, therapietrouw en kwaliteit van leven.<sup>3-5</sup> Drie belangrijke aspecten van de arts-patiënt communicatie zijn:

- informatieverstrekking aan de patiënte ('voorlichting')
- besluitvorming over de behandeling
- het bieden van emotionele ondersteuning.<sup>6</sup>

### **Informatieverstrekking ('voorlichting')**

In de afgelopen decennia is het besef gegroeid dat informatieverstrekking aan patiënten van groot belang is. In de Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst (WGBO) is het recht van patiënten op informatie vastgelegd.

Op grond van deze wet hebben artsen de plicht patiënten te informeren over de aard van hun ziekte, over de behandelmogelijkheden, de risico's waarmee die gepaard gaan en de prognose. In het algemeen is informatieverstrekking aan patiënten belangrijk omdat daarmee gevoelens van angst, depressie en onzekerheid worden bestreden terwijl de tevredenheid, therapietrouw, het welbevinden en de gezondheid van patiënten worden bevorderd.<sup>7</sup>

De hoeveelheid en soort informatie die kankerpatiënten willen hebben varieert en wordt onder andere beïnvloed door de copingstijl van de patiënte en de fase in het ziekteverloop.<sup>8</sup> Bij de meeste borstkankerpatiënten is de behoefte aan informatie in alle fasen van de ziekte groot, met name over het ziektestadium, de overlevingskans en de beschikbare behandelingen.<sup>9</sup> Uit onderzoek blijkt dat borstkankerpatiënten veel belang hechten aan persoonlijke voorlichting door de behandelend arts en verpleegkundigen.<sup>10</sup> De praktijk leert echter dat patiënten vaak ontevreden zijn over de informatieverstrekking en veel vergeten van wat hen wordt verteld. Daarbij kunnen meerdere factoren een rol spelen, waaronder de wijze waarop professionals informatie aanbieden. Aan de kant van de patiënte kunnen emoties de informatie-overdracht bemoeilijken. Het is voor artsen zaak om hiermee rekening te houden, bijvoorbeeld door de mondelinge voorlichting te ondersteunen met schriftelijke en/of audiovisuele voorlichtingsmaterialen.

### **Besluitvorming**

Goede communicatie met de patiënte is ook van belang in verband met beslissingen over de behandeling. Het is niet langer vanzelfsprekend dat artsen, met de beste bedoelingen, voor de patiënte vaststellen welke behandeling het beste is. Het oordeel van patiënten over de medische mogelijkheden en te verwachten uitkomsten wordt steeds belangrijker geacht. Er zijn aanwijzingen dat het betrekken van patiënten in de besluitvorming rondom behandeling tot positieve effecten leidt, onder meer op angst en depressie en patiëntentevredenheid.<sup>11,12</sup>

Ongeveer tweederde van de borstkankerpatiënten die in aanmerking komt voor een keuze uit de mammasparende therapie of een borstampuatie geeft aan te willen meebeslissen over de behandeling, terwijl eenderde de beslissingen overlaat aan de arts.<sup>13</sup> Het betrekken van patiënten bij medische keuzes veronderstelt dat zij een zekere hoeveelheid informatie ontvangen over de beschikbare therapieopties. In het algemeen is echter gebleken dat artsen patiënten vooral informeren over de aard van de aandoening en de behandeling die, in de ogen van de arts, het meest relevant wordt geacht. Andere behandelingsopties en de respectievelijke consequenties en risico's worden veronachtzaamd.<sup>14</sup> Om het besluitvormingsproces te verbeteren en de gewenste informatieverstrekking te structureren worden specifieke voorlichtingsprogramma's voor patiënten ontwikkeld. Deze programma's blijken goed bruikbaar in de praktijk en de kwaliteit van de besluitvorming te verbeteren.<sup>15</sup> In Nederland is onderzoek gedaan naar informatieverstrekking via een interactieve cd-rom bij het bepalen van de keuze tussen mammasparende behandeling en borstampuatie. Deze werd door patiënten positief gewaardeerd en leidde tot een verbetering van de tevredenheid van patiënten en hun kwaliteit van leven.<sup>16</sup> Er wordt momenteel gewerkt aan een verbeterde versie van de inmiddels verouderde cd-rom.

### **Emotionele ondersteuning**

Naast de behoefte aan voorlichting hebben patiënten ook behoefte aan betrokkenheid en emotionele ondersteuning van de arts. Dit bevordert een goede samenwerkingsrelatie. Aandacht schenken aan emoties is ook belangrijk omdat emoties interfereren met de informatieverwerking van de patiënte. Als emoties geen aandacht krijgen zal de patiënte niet goed kunnen luisteren, neemt het begripsvermogen af en kan de patiënte niet goed meedoen aan het gesprek.

Aandacht voor emoties is ook nodig omdat de patiënte daardoor zijn ziekte en de consequenties ervan beter kan verwerken. De patiënte is dus gebaat bij een arts die zich kan inleven en het verwerkingproces in goede banen kan leiden.

### **Conclusies**

Niveau 1	De meeste patiënten met borstkanker willen veel informatie ontvangen; bij voorkeur van de arts en/of verpleegkundige; de voorlichting moet worden ondersteund met voorlichtingsmaterialen.  <i>A1 Rees<sup>9</sup></i> <i>C Bilodeau<sup>13</sup></i>
Niveau 3	Een aanzienlijk deel van de patiënten met borstkanker wil meebeslissen over behandelingen.  <i>C Degner<sup>13</sup></i>
Niveau 3	Het is aangetoond dat goede communicatie met borstkankerpatiënten leidt tot minder angst en depressie.  <i>C Fallowfield<sup>11</sup></i>
Niveau 3	Beslissingsondersteuning over de keuze mammasparende behandeling of borstamputatie wordt positief gewaardeerd en verbetert de patiënttevredenheid en de kwaliteit van leven van patiënten.  <i>B Molenaar<sup>16</sup></i>

### **Richtlijnen voor communicatie met patiënten**

De hiervoor beschreven bevindingen hebben implicaties voor de communicatie met patiënten. In het algemeen is het raadzaam om bij emotionerende onderwerpen, zoals bij de bespreking van de diagnose, het behandelplan en bij het geven van 'slecht nieuws' meerdere afspraken te plannen. Zodoende kan de informatieverstrekking op geleide van het verwerkingsproces van de patiënte gedoseerd worden en kan worden nagegaan hoe de gegeven voorlichting is begrepen en verwerkt. De arts moet de patiënte adviseren om bij emotioneel geladen gesprekken een naaste mee te brengen. Daarnaast is het in ieder gesprek van belang om:

- zorg te dragen dat het gesprek zo ongestoord en rustig mogelijk kan verlopen
- aan te sluiten bij taalgebruik, voorkennis en begripsvermogen van de patiënte

- het gesprek goed te structureren; houdt slecht nieuws en advisering van elkaar gescheiden; vertel de essentie eerst
- het verwerkingsproces van de patiënte centraal te stellen; ga in op de emoties van de patiënte; geef prioriteit aan de emotionele verwerking
- het stellen van vragen te stimuleren
- overleg met de patiënte te voeren over eventuele behandelingsopties; exploreer waarderingen van de patiënte voor eventuele behandelingsopties en hun mogelijke uitkomsten en ga na in welke mate de patiënte over behandelingsopties wil meebeslissen
- voldoende bedenktijd aan te bieden
- een second opinion in overweging te geven indien er sterke twijfels bestaan over de te volgen behandeling
- de informatieverstrekking te ondersteunen met schriftelijke, audiovisuele en/of interactieve voorlichtingsmaterialen
- instemming voor de behandeling te vragen (informed consent)
- na te gaan of sprake is van psychosociale problematiek en behoefte aan psychosociale begeleiding. Indien dit het geval is volgt:
  - directe verwijzing naar psychosociaal hulpaanbod
  - eerst een gesprek over dit hulpaanbod met een daartoe aangewezen functionaris (maatschappelijk werkende, mammacareverpleegkundige of psycholoog).

Bij de informatieverstrekking aan borstkankerpatiënten moeten de volgende onderwerpen altijd aan de orde komen:

- de diagnose; hierbij hoort informatie over het ziektestadium, de genezingskansen en indien mogelijk de oorzaken van de ziekte
- de voorgestelde behandeling, waarbij het doel en de aard (duur, procedures) van de behandeling wordt besproken en de prognose en verwachte bijwerkingen op korte en lange termijn
- andere behandelingsopties (inclusief de prognoses en verwachte bijwerkingen op korte en lange termijn)
- lymfoedeem (ontstaan, verhoogd risico, preventie, klachten, behandelingsmogelijkheden en hun voor- en nadelen, revalidatie)
- borstprothesen (hierbij wordt gewezen op het Borstprothesen Informatie Centrum (BIC); onderdeel van de BVN)
- mogelijkheden voor zelfzorg, revalidatie, lotgenotencontact en psychosociale begeleiding
- betrouwbare informatiebronnen

De arts en mammacare verpleegkundige dient -naast de algemene mogelijkheden tot verwijzing voor psychosociale begeleiding (zie hierboven)- ook op de hoogte te zijn van het volgende borstkankerspecifieke hulpaanbod en -indien beschikbaar- de patiënte op dit hulpaanbod te wijzen:

- fysiotherapeut/huidtherapeut/manuele lymfdrainage therapeut voor informatie over en/of behandeling van lymfoedeem, pijn en schouderfunctiebeperkingen
- expert op gebied van uiterlijke verzorging
- BorstkankerVereniging Nederland (BVN)

- Landelijk Contactpunt Jonge Vrouwen (LCJV); valt onder BVN
- Borstprothesen Informatie Centrum (BIC); onderdeel van BVN
- Stichting Werkgroep Lymfoedeem (SWL).

(Voor adressen van instanties waar informatie te verkrijgen is over psycho-oncologische zorg zie bijlage 4.)

## 7.2. Psychologische begeleiding

Er wordt hier een onderscheid gemaakt tussen psycho-oncologische zorg, zoals aangeboden door psychologen, of therapeuten met een vergelijkbare achtergrond, die zich op dit gebied hebben gespecialiseerd, en sociale steungroepen/lotgenotencontact.

### **Gespecialiseerde psycho-oncologische zorg**

In vele studies is het effect van psychologische interventies bij mensen met kanker aangetoond.<sup>17,18</sup> Meestal verbetert de stemming en worden minder problemen gerapporteerd (verlaging van 'psychologische distress') en neemt de kwaliteit van leven toe. Ook wordt vaak een verbetering in aanpassing aan/omgaan met de ziekte en in zelfwaardering gerapporteerd en neemt het gevoel van controle toe. Soms vindt men een verbetering in relaties/meer ervaren sociale steun. Lichamelijke klachten, zoals pijn en vermoeidheid nemen vaak af. In een systematisch opgezette evaluatie bespreken Trijsburg et al (1992) 22 studies<sup>17</sup>. In een meta-analyse vatten Meyer en Mark (1995) de resultaten van 45 studies samen.<sup>18</sup> Over al deze studies tezamen werden significante verbeteringen in emotioneel welbevinden, dagelijks functioneren en lichamelijke symptomen gevonden.

#### *Conclusie*

Niveau 1	Het is aangetoond dat psychologische interventies voor mensen met kanker effect hebben op 'kwaliteit van leven' maten (stemming, psychologische problemen, omgaan met de ziekte, zelfwaardering, gevoel van controle, relaties).  <i>A1 Trijsburg,<sup>17</sup> Meyer<sup>18</sup></i>
----------	--

### **Sociale steungroepen/lotgenotencontact**

Het effect van deze vorm van psychologische begeleiding is slechts in enkele studies onderzocht. De redenen om deel te nemen aan steungroepen is meer te weten te komen van lotgenoten over de ziekte, de behandeling en de gevolgen ervan in het dagelijks functioneren, emoties en zorgen te delen en te leren van de wijze waarop anderen zich aanpassen aan de ziekte. Enig effect werd in twee studies gevonden,<sup>19,20</sup> doch niet in twee andere studies.<sup>21,22</sup> In vergelijking werd een groter effect gevonden van 'Coping skills training' en educatie (aanbieden en bespreken van medische en psychosociale aspecten).<sup>20,22</sup>

#### *Conclusie*

Niveau 2	Deelname aan een sociale steungroep/lotgenotencontact kan een belangrijke bron van steun en informatie voor de patient betekenen. Er is echter nog weinig onderzoek verricht om wetenschappelijk gefundeerde uitspraken te doen over het belang hiervan.  <i>B Borne,<sup>19</sup> Cunningham,<sup>20</sup> Samarel,<sup>21</sup> Helgeson<sup>22</sup></i>
----------	---

Samenvattend kan gesteld worden dat het effect van psychologische begeleiding door gespecialiseerde psycho-oncologische zorgverleners overtuigend is aangetoond, terwijl te weinig studies zijn gedaan naar het effect van sociale steungroepen en lotgenotencontact om daar een uitspraak over te doen. Mede gezien het belang van wederzijdse herkenning en erkenning van problemen en klachten, het belang van sociale steun en de nadelige effecten van sociale isolatie verdient de laatste vorm stellig aandacht.

Verwijzing naar psycho-oncologische zorgverlening kan geschieden op grond van inschatting van artsen en verpleegkundigen van de noodzaak daartoe bij hun patiënten. Artsen blijken deze echter niet altijd goed in te schatten en daarom verdient het gebruik van een screeningslijst de voorkeur.<sup>23</sup> Een dergelijke lijst kan tevens met een ander oogmerk worden toegepast, namelijk als aanleiding van het bespreken van mogelijke psychosociale problemen (de term 'signaleringslijst' is dan op zijn plaats). Er zijn wel enkele projecten uitgevoerd naar het gebruik van screenings/signaleringslijsten, maar het is nog niet aangetoond dat met dit hulpmiddel de beoogde doelen (adequaat doorverwijzen; gesprek stimuleren) worden bereikt. Patiënten die zelf begeleiding wensen dienen bij het vinden daarvan geholpen te worden, ongeacht de ingeschatte of vastgestelde noodzaak.

#### *Advies*

Artsen en verpleegkundigen dienen op de hoogte te zijn van verwijsmogelijkheden naar gespecialiseerde psycho-oncologische zorg en sociale steungroepen/lotgenotencontact. Patiënten die hiervan gebruik willen maken, dienen geïnformeerd te worden hoe deze zorgvormen te verkrijgen.

### **7.3. Fysiotherapeutische behandeling bij conditioneel verlies**

Tijdens de adjuvante behandeling komt vermoeidheid zeer frequent voor. Vooral bij jonge patiënten lijkt de adjuvante therapie veel impact te hebben op de kwaliteit van leven.<sup>24</sup> Vijf keer per week matig intensief oefenen is een effectieve manier om in deze periode de fysieke conditie te onderhouden.<sup>25,26</sup> Na jaren klaagt een substantieel deel van de patiënten nog steeds over vermoeidheid. Vermoeidheid verergert de pijn en veroorzaakt duizeligheid en kortademigheid. Oefenen heeft een positief effect op de hartfrequentie en verhoogt de effectiviteit van het metabolisme. Herhaald oefenen leidt tot minder spieratrofie, minder uitputting en minder toxisch effect van de adjuvante behandeling.<sup>26,27</sup> Trainingsarbeid kan helpen vermoeidheidsklachten bij kankerpatiënten onder controle te krijgen en verbetert de kwaliteit van leven. Daarom zou trainingsinterventie meer erkenning moeten krijgen als primaire behandeling voor vermoeidheid bij kankerpatiënten.<sup>28</sup>

Wanneer de behandeling is afgerond en kans op herstel of genezing aannemelijk is, is het belangrijk stoornissen (verlies van functies) en beperkingen (moeilijkheden die iemand heeft in het uitvoeren van activiteiten) te evalueren. Verwijdering van 10 of meer okselklieren en radiotherapie hebben invloed op de armfunctie.<sup>29-31</sup> Vermoeidheid en andere kankergerelateerde symptomen (depressie, fysieke klachten) hebben invloed op werkhervatting. Daarnaast zijn werklast en leeftijd van invloed op functioneel herstel.<sup>25,32</sup> Voor (ex-)kankerpatiënten is het programma 'Herstel & Balans' ontwikkeld.<sup>33,34</sup> Dit revalidatieprogramma is gericht op het verbeteren van kwaliteit van leven en het bevorderen van herstel: fysiek, psychisch en sociaal. Het programma bestaat uit een fysieke en psychosociale component en duurt drie maanden. Vooral in de fysieke training van het programma levert de fysiotherapeut een aandeel.

## Conclusies

Niveau 1	Oefenen tijdens adjuvante therapie draagt bij aan onderhoud van de fysieke conditie. <i>A1 Lucia<sup>26</sup></i> <i>B Segal<sup>25</sup></i>
Niveau 1	Okselklierdissectie en aduvante therapie hebben invloed op het activiteiten- en participatieniveau van de patiënt. <i>A1 Lucia,<sup>26</sup> Dimeo<sup>27</sup></i> <i>B Ganz,<sup>24</sup> Courneya,<sup>28</sup> Hojris,<sup>30</sup> Voogd<sup>31</sup></i> <i>C Johansson<sup>29</sup></i>
Niveau 2	Vermoeidheid na 6 maanden en andere kankergerelateerde symptomen hebben een significante relatie met werkhervatting <i>B Segal,<sup>25</sup> Spelten<sup>32</sup></i>
Niveau 3	Er zijn aanwijzingen dat het multidisciplinaire revalidatieprogramma 'Herstel & Balans', waarbij zowel psychologische begeleiding als conditionele training plaatsvindt, bijdraagt aan verbetering van het fysiek, psychisch en sociaal welbevinden van (ex-)kankerpatiënten. <i>B Harten<sup>34</sup></i> <i>C Koppejan-Rensenbrink<sup>33</sup></i>

## Literatuur

1. Irvine D, Brown B, Crooks D, Roberts J, Browne, G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1097-117.
2. Fallowfield LJ, Hall A, Maguire P, Baum, M. Psychological outcome of differential treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial. *BMJ* 1990; 301: 575-80.
3. Kaplan SH, Greenfield S, Ware JE. Assessing the effects of patient-physician interactions on the outcomes of chronic disease. *Med Care* 1989; 27: S110-27.
4. Ong LML, de Haes JCJM, Hoos AM, Lammes FB. Doctor-patient communication: a review of the literature. *Soc Sci Med* 1995; 40: 903-18.
5. Stewart M, Brown JB, Boon H, Galajda J, Meredith L, Sangster M. Evidence on patient-doctor communication. *Cancer Prev Control* 1999; 3: 25-30.
6. De Haes JCJM, Hoos AM, van Everdingen JJE. De veranderende wereld van arts en patient. In: De Haes JCJM, Hoos AM, van Everdingen JJE (Eds.). *Communiceren met patiënten*. Maarsse: Elsevier/Bunge, 1999; 1-8.
7. Ong LML, Hoos AM, van Laarhoven JF, Molenaar S, Visser MRM. De arts als boodschapper. In: Haes JCJM de, Hoos AM, Everdingen JJE van (Eds.). *Communiceren met patiënten*. Maarsse: Elsevier/Bunge, 1999; 49-62.
8. Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. *Ann Intern Med* 1980; 92: 832-6.
9. Rees CE, Bath PA. The information needs and source preferences of women with breast cancer and their family members: a review of the literature between 1988 and 1998. *J Advanced Nursing*



- 2000; 31: 833-41.
10. Bilodeau BA, Degner LF. Information needs, sources of information, and decisional roles in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23: 691-6.
  11. Fallowfield LJ, Hall A, Maguire P, Baum M, A'Hern RPA. Psychological effects of being offered choice of surgery for breast cancer. *BMJ* 1994; 309: 448.
  12. Barry MJ, Cherkin DC, Chang Y, Fowler FJ, Skates S. A randomized trial of a multimedia shared decision-making program for men facing a treatment decision for benign prostatic hyperplasia. *DMCO* 1997; 1: 5-14.
  13. Degner LF, Kristjanson LJ, Bowman D, Sloan JA, Carriere KC, O'Neil J, et al. Information needs and decisional preferences in women with breast cancer. *JAMA* 1997; 277: 1485-92.
  14. ZON. Evaluatie Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst. Den Haag: Zorg Onderzoek Nederland, 2000.
  15. Molenaar S, Sprangers MAG, Postma-Schuit FCE, Rutgers EJT, Noorlander J, Hendriks J, et al. Feasibility and effects of decision aids: a review of the literature. *Medical Decis Making* 2000; 20: 112-27.
  16. Molenaar S, Sprangers MAG, Rutgers EJT, Luiten EJT, Mulder J, Bossuyt PMM, et al. Decision support for patients with early stage breast cancer: effects of an interactive breast cancer CDROM on treatment decision, satisfaction and quality of life. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1676-87.
  17. Trijsburg RW, van Knippenberg FC, Rijpma SE. Effects of psychological treatment on cancer patients: a critical review. *Psychosomatic Medicine* 1992; 54: 489-517.
  18. Meyer TJ, Mark MM. Effects of psychosocial interventions with adult cancer patients: A meta-analysis of randomized experiments. *Health Psychology* 1995; 14: 101-8.
  19. Vvan de Borne HW, Pruyn JFA. Lotgenotencontact bij kanker. Assen: Van Gorcum, 1985.
  20. Cunningham AJ, Tocco EK. A randomized trial of group psychoeducational therapy for cancer patients. *Patient Education and Counseling* 1989; 14: 101-14.
  21. Samarel N, Fawcett J, Tulman L. Effect of support groups with coaching on adaptation to early stage breast cancer. *Research in Nursing & Health* 1997; 20: 15-26.
  22. Helgeson VS, Cohen S, Schulz R, Yasko J. Education and peer discussion group interventions and adjustment to breast cancer. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56: 340-7.
  23. Lampic C, Nordin K, Sjoden PO. Agreement between cancer patients and their physicians in the assessment of patient anxiety at follow-up visits. *Psycho-Oncology* 1995; 4: 301-10.
  24. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jan 2; 94(1): 39-49.
  25. Segal R, Evans W, Johnson D, Smith J, Colletta S, Gayton J, Woodard S, Wells G, Reid R. Structured exercise improves physical functioning in women with stages I and II breast cancer: results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2003 May 1; 21(9): 1660-8.
  26. Lucia A, Earnest C, Perez M. Cancer related fatigue: can exercise physiology assist oncologists? *Lancet Oncol.* 2003 Oct; 4(10): 616-25.
  27. Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 2001 Sep 15; 92(6Suppl): 1689-93.
  28. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol.* 2003 May 1; 21(9): 1660-8.
  29. Johansson K, Ingvar C, Albertsson M, Ekdahl C. Arm lymphoedema, shoulder mobility and muscle strength after breast cancer treatment – a prospective 2-year study. *Advances in Physiotherapy* 2001; 3: 55-66.
  30. Hojris I, Andersen J, Overgaard M, Overgaard J. Late treatment-related morbidity in breast cancer patients randomized to postmastectomy radiotherapy and systemic treatment versus systemic treatment alone. *Acta Oncol.* 2000; 39(3): 355-72.

31. Voogd AC, Ververs JMMA, Vingerhoets AJJM, Roumen RMH, Coebergh JWW, Crommelin MA. Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Brit J Surg* 2003; 90: 76-81.
32. Spelten ER, Verbeek JHAM, Uitterhoeve ALJ, Ansink AC, van der Lelie J, de Reijke TM, Kammeijer M, de Haes JCJM, Sprangers MAG. Cancer, fatigue and the return of patients to work – a prospective cohort study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 1562-7.
33. Koppejan-Rensenbrink AG, Heemskerk P. Herstel & Balans. Een nieuw concept voor nazorgprogramma's voor kankerpatiënten. *Medisch Contact* 1999; 46: 1459-60.
34. Harten WH van, Noort O van, Warmerdam R, Seidel HH. Assessment of rehabilitation needs in cancer patients. *Int J Rehab Research* 1998; 21: 247-57.

## HOOFDSTUK 8. ORGANISATIE VAN BEHANDELING, BEGELEIDING, FOLLOW-UP EN REGISTRATIE

### 8.1. Organisatie van behandeling, begeleiding, follow-up

De behandeling van het mammacarcinoom (primair of recidief) geschiedt volgens een vastgelegd protocol (de lokale vertaalslag van de vigerende richtlijn).

Het specifieke behandelplan voor een patiënte dient in overleg opgesteld te worden door de chirurg, in samenspraak met de radiotherapeut, patholoog en internist. Het opzetten van een multidisciplinaire polikliniek biedt de mogelijkheid desgewenst een patiënte gezamenlijk te zien.

Van belang voor de begeleiding van de patiënte is de aanwezigheid van een mammacare-verpleegkundige op deze multidisciplinaire polikliniek.

Teneinde tot een goede afstemming en planning te kunnen komen, is het cruciaal dat het mammateam op een vast tijdstip in de werkweek vergadert om diagnoses en behandelplannen per patiënte te bespreken. Of dit wekelijks haalbaar is hangt in grote mate af van het potentieel aan professionals, maar er dient ten minste naar gestreefd te worden dit overleg met een zekere regelmaat te doen plaatsvinden.

Aan de patiënten dient, na het stellen van de diagnose en het opstellen van het behandelplan, voldoende tijd, informatie en steun gegeven te worden om een weloverwogen beslissing te kunnen nemen over hun behandeling. Daarbij hoort overleg met de relevante specialisten en de mammacareverpleegkundige over de verschillende mogelijkheden. De behandelend arts moet ervoor zorg dragen dat de huisarts goed geïnformeerd is over de diagnose, het behandelplan en eventuele bijwerkingen, opdat ook hij de patiënte kan begeleiden.

Alle behandelaars van patiënten met een mammacarcinoom zijn lid van het zogenaamd mammateam, een geformaliseerd samenwerkingsverband van chirurg, internist, patholoog, radioloog en radiotherapeut. Deze dienen aantoonbare ervaring, kennis van en interesse in de diagnostiek en behandeling van mammalaesies te hebben. Hun werkwijzen moeten op elkaar zijn afgestemd, met wederzijdse instemming tot stand zijn gekomen en zijn vastgelegd in protocollen. Verslaglegging van bevindingen en besluiten moet plaatsvinden op een wijze die regelmatige evaluatie van de uitkomsten van zorg mogelijk maakt.

Een dergelijke specialistische benadering beïnvloedt het behandelingsresultaat in positieve zin. Het verdient aanbeveling in de organisatie ook een gespecialiseerd mammaverpleegkundige op te nemen. Deze heeft de opleiding 'oncologieverpleegkundige' of 'mammacareverpleegkundige' met succes afgerond en kan ingeschakeld worden bij:

- het verlenen van zorg aan patiënten met mammacarcinoom
- het coördineren van de zorgverlening voor deze specifieke groep patiënten
- het bevorderen van deskundigheid van verpleegkundigen
- het verlenen van consulten m.b.t. deze specifieke patiëntengroep.

## 8.2. Registratie

### ***Prospectieve landelijke registratie van de diagnostiek en behandeling van het mammacarcinoom.***

In de afgelopen periode is veel energie gestoken in richtlijnontwikkeling ten behoeve van een optimale patiëntenzorg in alle fasen van diagnostiek en behandeling: een gereviseerde landelijke richtlijn voor screening en diagnostiek, (gepresenteerd 7 december 1999) de landelijke richtlijn voor de behandeling en follow-up (gepresenteerd 22 november 2001) en een landelijke richtlijn voor de organisatie van diagnostiek van mammapathologie in Nederland (de nota van het Nationaal Borstkanker Overleg Nederland (NABON)). Deze richtlijnen bevatten een samenvatting van de wetenschappelijke stand van zaken en geven gefundeerde aanbevelingen voor het te volgen beleid. Aangegeven wordt welke in het algemeen de beste zorg is. De zorgverlener heeft echter de autonomie om, wanneer hij dat nodig acht, gefundeerd van de richtlijn af te wijken.

De wetenschappelijke bewijsvoering is gebaseerd op resultaten van een groot aantal studies (trials) welke gegevens bevatten van geselecteerde groepen van patiënten. Hoe de impact van de resultaten van deze trials is voor de (gewone) patiënte met mammacarcinoom (population based) is veelal retrospectief onderzocht. In Nederland zijn gegevens beschikbaar over incidentie (leeftijdsverdeling, stadiëring en morfologie) en mortaliteit (kankerregistratie en Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS)) van patiënten met een mammacarcinoom. Projectmatig is en wordt er in de verschillende IKC regio's onderzoek verricht naar de wijze van diagnostiek, staging, behandeling en naleving van specifieke regionale behandelingsprotocollen of richtlijnen. Dit zijn over het algemeen tijdelijke projecten en betreffen slechts onderdelen van het diagnostisch en/of behandelingstraject. Ook wordt in de verschillende regio's in min of meerdere mate de naleving van de richtlijnen ten aanzien van het natraject van het bevolkingsonderzoek op borstkanker onderzocht. Een totaal beeld van de Nederlandse situatie, waarin alle bovengenoemde aspecten in de tijd kunnen worden geanalyseerd, is niet aanwezig.

De werkgroep meent dan ook dat er een prospectieve continue registratie moet komen en heeft hiervoor landelijke registratieformulieren ontwikkeld (bijlage 3).

Doelstelling :

- Op landelijk, regionaal en lokaal niveau inzichtelijk maken van de wijze van diagnostiek, behandeling en op termijn de resultaten hiervan wat betreft locoregionale controle, het optreden van afstandsmetastasen en overleving. Door terugkoppeling van deze gegevens kunnen waar nodig verbeteringen in de zorg worden aangebracht.
- Evaluatie van (het gebruik van) de richtlijn.
- Betere terugkoppeling met het Bevolkingsonderzoek Borstkanker (BOB) over 'screen-detected' en intervalcarcinomen.

Voor deze registratie komen in aanmerking alle patiënten met een in situ en/of invasief mammacarcinoom (symptomatisch en screen-detected) Deze registratie dient tenminste informatie te bevatten over het diagnostisch en behandelingstraject, zowel vakinhoudelijk als organisatorisch en gegevens ten behoeve van het vaststellen van de (ziektevrije) overleving (zie bijlage).

Follow-up: Geen actieve jaarlijkse follow-up, maar afspraken dienen (lokaal) gemaakt te worden met de signaleringsbronnen van optreden van eventueel lokaal recidief en/of

metastasen of overlijden :

- Met het Pathologisch-Anatomisch Landelijk Geautomatiseerd Archief (PALGA) over de melding van cytologische of histologische bevestiging van recidief of metastasen.
- Behandelaars, ook radiotherapeuten, door kopieën van de brieven van controle/follow-up-bezoeken beschikbaar te stellen aan de registratiemedewerker van het ziekenhuis of aan het IKC.
- Matching met eventueel bestaande documentaties in de ziekenhuizen.
- Melding van overlijden via Gemeentelijke Basisadministratie (GBA) en Centraal Bureau voor Genealogie.

Vervolgens kunnen dan de gegevens uit de medische dossiers verzameld worden.

Op deze wijze wordt voorkomen dat onnodig duizenden statussen gelicht moeten worden. Een eerste evaluatie van de procedures zal geschieden twee jaar na de start van de registratie. Door middel van steekproeven zal eventuele onderrapportage onderzocht worden.

Bij voorkeur wordt de registratie uitgevoerd door de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) en zal de Vereniging van Integrale Kankercentra (VIKC) (NKR) de houder zijn van de databank. Ter bewaking van de kwaliteit, inhoud en het gebruik van de landelijke databank dient een multidisciplinaire stuurgroep samengesteld te worden bestaande uit deskundigen van bij voorkeur de NABON (VIKC werkgroep) en vertegenwoordigers van de NKR. Op regionaal niveau kan de mammawerkgroep de representant zijn. Aanbevelingen voor de wijze van analyseren en het gebruik van de gegevens zullen opgesteld worden. Voorwaarde is dat zowel regionaal als landelijk personen hiertoe aangewezen worden, hetgeen budgettaire gevolgen heeft.



## BIJLAGE 1. TNM CLASSIFICATIE VAN MAMMATUMOREN (UICC 2002)

### TNM classificatie

#### T – primaire tumor

- TX niet vast te stellen
- T0 geen aanwijzingen voor primaire tumor
- Tis carcinoom in situ
- Tis(DCIS) ductaal carcinoom in situ
- Tis(LCIS) lobulair carcinoom in situ
- Tis(Paget) Paget van de tepel zonder tumor
- N.B. Paget met tumor wordt geclassificeerd aan de hand van de tumorgrootte
- T1 tumor 2 cm of kleiner in grootste dimensie
- T1mic microinvasie 0,1 cm of minder in grootste dimensie (1)
- T1a meer dan 0,1 cm maar niet meer dan 0,5 cm
- T1b meer dan 0,5 cm maar niet meer dan 1 cm
- T1c meer dan 1 cm maar niet meer dan 2 cm
- T2 tumor meer dan 2 cm maar niet meer dan 5 cm in grootste dimensie
- T3 tumor meer dan 5 cm in grootste dimensie
- T4 tumor van elke grootte met directe uitbreiding in borstwand of huid zoals beschreven in T4a t/m T4d
- N.B. De borstwand houdt in: ribben, intercostale spieren, en de m. serratus anterior, maar niet de m. pectoralis
- T4a uitbreiding in de borstwand
- T4b oedeem (waaronder peau d'orange), of ulceratie van de huid van de borst, of huidsatellieten in de huid van de borst
- T4c 4a en 4b
- T4d inflammatoir carcinoom (2)
- Ad 1) *microinvasie is de uitbreiding van carcinoom buiten de basaalmembraan in omgevende weefsels in een gebied kleiner dan 0,1 cm. Als er verschillende gebieden met invasie zijn, moet de grootste gebruikt worden om microinvasie vast te stellen. (de verschillende gebieden moeten niet opgeteld worden). Multipele foci met microinvasie moeten wel vermeld worden.*
- Ad 2) *inflammatoir carcinoom wordt gekenmerkt door diffuse huidinduratie met een erysipelas-achtig aspect, meestal zonder onderliggende tumormassa. Als er in huidbiopten geen tumor wordt gevonden en er geen meetbare tumor is, is de pT classificatie pTX, terwijl de klinische classificatie T4d is. Dimpling van de huid, tepelretractie en andere huidveranderingen, behalve zoals genoemd onder T4b en T4d, kunnen voorkomen bij T1, T2, of T3, zonder de classificatie te beïnvloeden.*

## **N – regionale lymfklieren (klinisch – c)**

- NX niet te beoordelen (bijv. na eerdere klierdissectie)
- N0 geen regionale kliermetastasen
- N1 metastasen in mobiele ipsilaterale okselklier(en)
- N2 metastasen in gefixeerde ipsilaterale okselklier(en), of klinisch ontdekte (3) ipsilaterale parasternale klieren zonder klinisch evidente okselkliermetastasen
  - N2a metastasen in onderling verbakken klieren, of met andere structuren vergroeide klieren
  - N2b metastasen uitsluitend in klinisch ontdekte (3) ipsilaterale parasternale lymfklieren zonder klinisch evidente okselkliermetastasen
- N3 metastase in ipsilaterale subclaviculaire klier(en) met of zonder okselkliermetastasering; of klinisch ontdekte (3) ipsilaterale parasternale metastasering samen met klinisch evidente okselkliermetastasering; of metastasen in ipsilaterale supraclaviculaire lymfklier(en) met of zonder oksel- of parasternale kliermetastasering
  - N3a metastase subclaviculair
  - N3b metastasen parasternaal en in oksel
  - N3c metastase supraclaviculair

*Ad 3) klinisch ontdekt = door middel van lichamelijk onderzoek of met behulp van beeldvorming (met uitzondering van lymfoscintigrafie)*

## **M – metastasen op afstand**

- MX niet vast te stellen
- M0 geen aanwijzingen voor afstandsmetastasen
- M1 afstandsmetastasen

## **pTNM – classificatie op basis van pathologie bevindingen**

### **pT – primaire tumor**

Voor het vaststellen van de pT is een macroscopisch volledige excisie van de tumor vereist. De pT kan bepaald worden in geval van microscopische uitbreiding in een resectievlak. NB. De pT is een maat van de invasieve component. Als er een grote in situ component is (bijv. 4 cm) en een kleine invasieve (bijv. 0,5 cm), wordt de tumor gecodeerd als pT1a.

### **pN – regionale klieren (4)**

- pNX niet vast te stellen
- pN0 geen regionale metastasen (5)
- pN1mi micrometastasen (groter dan 0,2 mm, maar niet groter dan 2 mm in grootste dimensie)
- pN1 metastasen in 1 t/m 3 ipsilaterale okselklieren, en/of parasternale metastasen in klinisch onverdachte klieren die uitgenomen zijn naar aanleiding van schildwachtklier onderzoek
  - pN1a 1 t/m 3 okselkliermetastasen, waarvan tenminste een groter dan 2 mm
  - pN1b metastase in klinisch onverdachte parasternale klier uitgenomen naar aanleiding van schildwachtklier onderzoek
  - pN1c pN1a en pN1b



- pN2 metastasen in 4 t/m 9 okselklieren, of in klinisch verdachte parasternale klier zonder okselkliermetastasen  
 pN2a 4 t/m 9 okselkliermetastasen, waarvan tenminste een groter dan 2 mm  
 pN2b metastase in klinisch verdachte parasternale klier zonder okselkliermetastasen
- pN3 metastasen in minstens 10 okselklieren; of subclaviculaire metastase; of metastasering in klinisch verdachte parasternale klier(en) samen met okselkliermetastasen; of in meer dan 3 okselklieren samen met metastase in klinisch onverdachte parasternale klier; of ipsilaterale supraclaviculaire metastase  
 pN3a metastasen in minstens 10 okselklieren, waarvan tenminste een groter dan 2 mm, of metastase in subclaviculaire klier  
 pN3b metastase in klinisch verdachte parasternale klier(en) samen met okselkliermetastasen; of metastasen in tenminste 3 okselklieren samen met parasternale metastasen in klinisch onverdachte klieren, uitgenomen naar aanleiding van schildwachtklier onderzoek  
 pN3c metastase in supraclaviculaire klier

*Ad 4) voor het vaststellen van de pN moet in ieder geval een dissectie van de level I okselklieren worden uitgevoerd. Als de okselklierstadiëring gebaseerd is op een schildwachtklierprocedure moet (sn) toegevoegd worden in de codering, bijv. pN1(sn).*

*Ad 5) gevallen waarbij uitsluitend geïsoleerde tumorcellen worden gevonden, worden als pN0 gecodeerd. Geïsoleerde tumorcellen zijn solitaire cellen of kleine clusters, minder dan 0,2 mm in grootste dimensie, die meestal door middel van immunohistochemische kleuring ontdekt worden; meestal ontbreekt een stromareactie (vaatproliferatie/desmoplasie).*

#### **PM – afstandsmetastasen**

De categorieën corresponderen met de klinische M.

#### **Stadiëring**

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1,2	M0
Stadium IIIB	T4	N0,1,2	M0
Stadium IIIC	any T	N3	M0
Stadium IV	any T	any N	M1

Definitie regionale klieren:

1. oksel (ipsilateraal): interpectoraal (Rotter), lymfklieren langs v. axillaris en zijtakken:
  - a) level I (laag): lateraal van de laterale rand van de m. pectoralis minor
  - b) level II (centraal): tussen mediale en laterale randen van m. pectoralis minor, en de interpectorale klier(en)
  - c) level III (apicaal): apicale klieren en mediaal van de mediale rand van de m. pectoralis minor, inclusief de zgn. subclaviculaire, infraclaviculaire, of apex klier(en)

*NB. Intramammaire klieren worden gecodeerd als okselklieren*
2. infra/subclaviculair
3. parasternaal : lymfklieren in de ipsilaterale intercostale ruimten
4. supraclaviculair.

Voor verdere informatie, zie: [http@tnm.uicc.org](http://tnm.uicc.org)

## BIJLAGE 2. ADDENDUM PATHOLOGIE

Een aantal voor therapiekeuze belangrijke gegevens worden door pathologie-onderzoek verschaft. Criteria en richtlijnen voor het zo uniform en objectief mogelijk vaststellen van deze gegevens worden in dit addendum vermeld in de volgende hoofdstukken:

- preoperatieve diagnostiek; zekerstelling van de diagnose carcinoom
- snijrand-onderzoek bij borstsparende therapie; indicaties voor aanvullende chirurgie
- staging door middel van schildwachtklierprocedure en/of okselklierdissectie
- minimale criteria voor de diagnose DCIS; dd DCIS - invasief carcinoom
- bepalen van de pT en de tumorgraad
- bepalingen van hormoonreceptoren en HER2/Neu
- minimale pathologie-dataset voor therapie, follow-up en kwaliteitsbeoordeling.

Waar mogelijk zijn deze richtlijnen 'evidence-based'; voor een groot deel zijn deze echter overgenomen uit nationale en internationale adviezen die gebaseerd zijn op 'state of the art' ter verkrijging van een bestendig beleid.

### **Preoperatieve diagnostiek; zekerstelling van de diagnose carcinoom**

Het preoperatief stellen van de diagnose carcinoom bevordert de efficiënte keuze en uitvoering van behandeling en maakt optimale patiëntenvoorlichting mogelijk. De diagnose dient in alle gevallen gebaseerd te zijn op het 'triple' diagnostiek overleg. De chirurg, radioloog en (cyto)patholoog formuleren elk onafhankelijk een oordeel dat interdisciplinair besproken wordt waarbij de klinische, radiologische en pathologische bevindingen even zwaar wegen en waarbij het verdere beleid in consensus wordt vastgesteld. Er bestaat een gezamenlijke verantwoording voor het gekozen beleid.

Er is veel discussie over voor- en nadelen van het gebruik van dunne naald aspiratiecytologie of dikke 'core' histologische naaldbiopsie bij de preoperatieve diagnostiek van palpabele en klinisch occulte mammalaesies. De doelmatigheid van beide methoden hangt sterk af van de expertise van degene die de biopten afneemt (steeds vaker de radioloog) en van de ervaring in het beoordelen van het preparaat.

Voorkeur voor cytologische of histologische naalddiagnostiek hangt deels af van de aard en presentatie van de laesie.

Cytologische dunne naalddiagnostiek kan toegepast worden bij:

- palpabele laesies
- niet palpabele, klinisch occulte, bij beeldvorming haardvormige laesies (onder echogeleide).

Als snelheid gewenst is (bijv. in het kader van een mammapoli) verdient dunne naalddiagnostiek de voorkeur boven histologische biopten.

Voor receptorbepalingen verdient een histologisch biopt de voorkeur boven cytologische preparaten; de HER2/Neu expressie kan uitsluitend in weefsel betrouwbaar bepaald worden.

Indicaties voor histologische biopsie zijn:

- microcalcificaties (onder stereotaxie)
- indien neo-adjuvante therapie overwogen wordt, ten behoeve van een histologische bevestiging invasief mammacarcinoom en voor bepalingen van hormoonreceptoren en andere markers
- (herhaalde) negatieve of onzekere cytologische bevindingen ondanks verdenking bij beeldvorming en/of palpatie

- het ontbreken van expertise in de beoordeling van cytologie.

Fout-positieve resultaten zijn ook in histologische biopten mogelijk; ook bij gebruik van deze biopten dient het beleid daarom vastgesteld te worden na triple diagnostiek overleg.

Representativiteit van core biopten van mammografische afwijkingen met microcalcificaties moet gecontroleerd worden door een specimenfoto. Bij de diagnose DCIS in een core biopt moet rekening gehouden worden met het feit dat in 17-20% bij excisie ook een invasief carcinoom gevonden wordt.<sup>1</sup>

Voor betrouwbare gradering van carcinomen is een tumorexcisie nodig.

Zowel voor de beoordeling van cytologie als voor histologische naaldbiopten dient het verslag van de patholoog het volgende in te houden:

- kwaliteit en beoordeelbaarheid
- inhoudelijke beschrijving
- beoordeling correlatie met de bevindingen bij beeldvorming
- conclusie, waarbij aangeraden wordt de volgende categorieën te gebruiken (cursief hieruit voortvloeiend beleid):
  - o geen diagnose, onvoldoende materiaal; *herhaling van onderzoek geïndiceerd*
  - o normale mamma, geen afwijkingen; *overleg met radioloog over representativiteit; herhalen onderzoek bij twijfel*
  - o goedaardige laesie, nl ..... (specificeren); *indien beeldvorming wordt verklaard door bevindingen kan voor afwachtend beleid worden gekozen*
  - o verdacht voor maligniteit; *in cytologie indicatie voor dikke naald of excisie; in dikke naald herhalen of excisie*
  - o maligne, nl ..... (specificeer: invasief, in situ, primair, metastase, etc); *vaststellen beleid in triple-overleg.*

De term 'niet representatief' kan alleen gebruikt worden in de conclusie na overleg met de radioloog.

Bij palpabele invasieve carcinomen kan in meer dan 70% de diagnose gesteld worden met behulp van cytologie als onderdeel van de triple diagnostiek; met histologische biopten kan in meer dan 90% van de overige gevallen de diagnose gesteld worden.

### **Radicaliteitsbeoordeling bij borstsparende therapie voor invasief carcinoom: indicaties voor aanvullende chirurgie**

De meeste recidieven na borstsparende therapie ontstaan door lokale uitgroei van resttumor. Uitbreiding in snijvlakken is een van de belangrijkste voorspellers van resttumor. De beoordeling van radicaliteit heeft daarom belangrijke klinisch-therapeutische consequenties. De keuzen tussen borstsparende therapie of amputatie, voor re-excisie en/of aanpassen van radiotherapie dosis- en veldgrootte, hangen af van de microscopische radicaliteitsbeoordeling. Hierbij moet worden ingeschat of er resttumor in de mamma is achtergebleven, of dat invasief carcinoom zal zijn of DCIS, en of het een geringe of aanzienlijke hoeveelheid kan zijn. Irradicaliteit per se zegt niet zoveel; deze dient te worden:

- **gekwalficeerd:** beoordeel uitbreiding van zowel invasief carcinoom als DCIS; vermeld van beide de **minimale tumorvrije marge** in mm
- **gekwantificeerd:** beoordeel de uitgebreidheid van de irradiation
- zo mogelijk ook: **gelokaliseerd:** specificeer de zijde met de krapste marge, of de irradiation.

Uiteraard is snijvlakonderzoek alleen betrouwbaar mogelijk indien het excisiepreparaat in

toto, voorzien van markeringen, wordt ingestuurd, adequaat wordt bewerkt door inkten van de snijvlakken en coupes gericht worden uitgenomen.<sup>2</sup>

De snijvlakken zijn het best te beoordelen als het preparaat vers ontvangen wordt en na kortdurende koeling (2 x 15 min. in aluminiumfolie bij -20°C) wordt gelamelleerd en daarna plat tussen gazen wordt gefixeerd. Ook vetrijke lobbige snijvlakken zijn dan goed beoordeelbaar.

In geval van laesies met microcalcificaties wordt aangeraden een specimenfoto van het gelamelleerde preparaat te laten maken om representatieve coupes te kunnen uittrekken. Ook bij de beoordeling van snijvlakken is een lamellogram nuttig om bedreigde snijvlakken efficiënt te kunnen samplen.

Een re-excisie of een mastectomie, is alleen geïndiceerd indien er op grond van de microscopische bevindingen in de segmentexcisie ingeschat wordt dat er een aanzienlijke tumorrest zal kunnen zijn achtergebleven, dat dit zal leiden tot verhoogde kans op recidief, en dat re-chirurgie deze kans zal verminderen. Hiervan is sprake bij:

- invasief carcinoom (of in DCIS component) meer dan focaal reikend in snijvlak
- DCIS reikend tot in snijvlak
- een onverwacht groeipatroon met satellieten, waarbij de microscopische tumoruitbreiding de geschatte omvang bij macroscopie en beeldvorming overtreft (met name bij ILC).

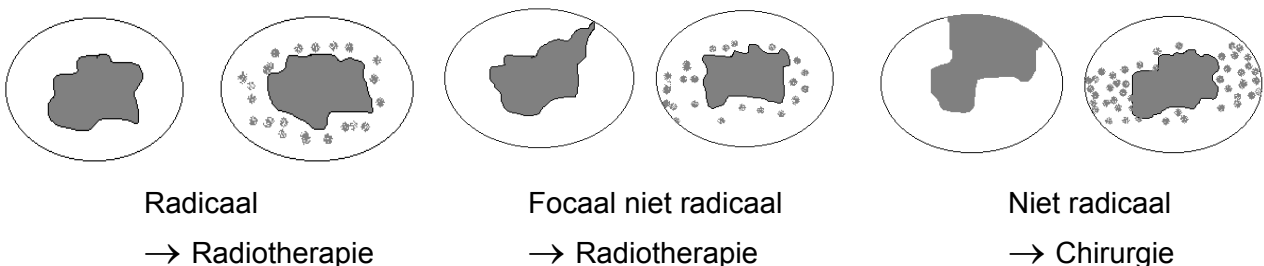
Van *tumorvrije* marges kan gesproken worden indien in een adequaat bewerkt preparaat tumor nergens *in* geïnkte snijvlakken reikt. Onduidelijke termen als 'dichtbij' of 'tot vlak aan' dienen vermeden te worden. De kans op recidief blijkt alleen verhoogd bij evidente uitbreiding in snijvlakken.<sup>3</sup>

Van *focale* uitbreiding in een snijvlak is er sprake als tumor (invasief carcinoom en/of DCIS) in een beperkt gebied in een geïnk vlak reikt. Meestal betreft dit een of meer van de stralenvormige uitlopers van een stervormig carcinoom. Dit is in principe *geen* noodzaak tot re-chirurgie. Door aanpassing van radiotherapie-velden en dosis kan lokale controle bereikt worden.

Bij *meer dan focale* uitbreiding in een snijvlak reikt tumor in een groot gebied in geïnk resectievlak. Arbitrair gesteld is hiervan sprake indien dit meer dan 2 LPF (obj.10 x) zijn. In de meeste gevallen betreft dit uitgebreid DCIS.

Uitbreiding van LCIS in snijvlakken blijkt geen risicofactor voor een verhoogde kans op lokaal recidief en is dus geen indicatie voor re-chirurgie.

Omdat het moeilijk is de begrippen *focaal* en *meer dan focaal* exact te definiëren de volgende tekeningen ter verduidelijking:



Bij borstsparende behandeling van puur DCIS is volledige excisie met een bij microscopisch onderzoek tumorvrije marge vereist om risico op een invasief recidief tot een acceptabel minimum te beperken. De recidief kans hangt af van de breedte van de vrije marge; gestreefd

moet worden naar een marge van 1 cm.<sup>4</sup>

### **Stadiëring door middel van schildwachtklierprocedure en/of okselklierdissectie**

Tot voor kort was de okselklierdissectie een vast onderdeel van de behandeling van operabel infiltrerend mammacarcinoom. De okselklierstatus is een van de belangrijkste prognostische indicatoren en wordt daarom gebruikt als leidraad voor het geven van adjuvante systemische therapie. Daarnaast vormde de dissectie een deel van de lokale therapie. Bij de schildwachtklier (SWK) procedure worden één of meer klieren gevonden die als eerste lymfafloed van tumor draineren. De SWK-status voorspelt de kans op verdere okselkliermetastasering.

- Indien de SWK geen tumor bevat, is deze kans te verwaarlozen en kan de okselklierdissectie achterwege blijven.
- Indien de SWK tumor bevat is een aanvullende okselbehandeling (chirurgisch of radiotherapeutisch) geïndiceerd.

Gezien het belang van de SWK-status bij de beslissing de oksel wel of niet te behandelen, worden deze klieren uitvoeriger dan gebruikelijk onderzocht, waarbij gebruik wordt gemaakt van sprongseries en immunohistochemie. In de verschillende series over resultaten van SWK onderzoek zijn er grote verschillen in de bewerking, met name in het aantal niveau's en de afstand er tussen.

Puur pragmatisch wordt voor de **bewerking** van de SWK het volgende geadviseerd:

- lymfklieren tot 0,5 cm geheel insluiten; lymfklieren groter dan 0,5 cm overlans halveren en beide helften zo inbedden dat de centrumzijde wordt aangesneden; klieren groter dan 1 cm in lamellen totaal inbedden.
- desgewenst kan vriescoupeonderzoek plaatsvinden, waarbij de SWK voorzichtig dient te worden aangesneden totdat een gehele centrale doorsnede verkregen is.
- de paraffine blokken worden op tenminste 3 niveaus aangesneden met tenminste 150 µm tussenruimte; van elk niveau wordt een coupe HE gekleurd. Immunohistochemisch onderzoek met antilichaam tegen keratine (CAM5.2 of AE1/AE3) kan hieraan worden toegevoegd.

Wat betreft de **rapportage** van de SWK-status wordt geadviseerd de volgende categorieën te gebruiken (met cursief de beleidsconsequenties):

- SWK vrij van tumor; *geen indicatie voor verdere okselbehandeling*
- SWK met 'micrometastase' (een focus kleiner dan 2 mm); *indicatie voor okselbehandeling, indicatie voor adjuvante therapie hangt af van overige bevindingen (primaire tumorkenmerken of verdere okselklierstatus)*
- SWK met macrometastase (groter dan 2 mm); *indicatie voor okselbehandeling en adjuvante systemische therapie*

Immunohistochemie vergemakkelijkt het herkennen van metastasen en verkleint de kans dat metastasen gemist worden. Er bestaat onduidelijkheid over de betekenis van uitsluitend door immunohistochemische aankleuring ontdekte solitaire (tumor)cellen in de SWK, zeker indien deze in de HE coupe niet als tumor herkend kunnen worden. Gezien de zeer geringe kans op uitgebreidere oksellymfkliermetastasering is er een tendens deze cellen te negeren en te kiezen voor een afwachtend beleid.

Bij een micrometastase in een SWK is de kans op verdere okselkliermetastasering in de orde van 10%; aanvullende okselbehandeling wordt daarom opportuun geacht.

Bij de okselklierdissectie dient de patholoog de volgende vragen te beantwoorden:

- aantal onderzochte lymfklieren
- aantal klieren met metastasen en het soort metastasen (macro- (> 2mm), micro- (< 2mm)).

Adjuvante radiotherapie van oksel en thoraxwand wordt in principe gegeven bij 4 of meer klieren met metastasen groter dan 0,2 en kleiner dan 2 cm (pN2a) en bij metastasen in een convoluut verbakken klieren (pN3).

- status mediale 'okseltop'klier

Adjuvante radiotherapie wordt gegeven bij elke vorm van metastasering in de okseltopklier.

- (massale) uitbreiding van tumor in het perinodale vet

Adjuvante radiotherapie wordt overwogen indien er twijfel is over lokale radicaliteit/tumor spill door uitbreiding van tumor in het okselvet. Dit is een zeer zelden voorkomende situatie, die niet verward moet worden met 'kapselinvasie met minimale kapselgroei' en uitbreiding van tumor in een vervette lymfklier of lymfklierhilus; in de laatste gevallen is er geen indicatie voor radiotherapie.

Voor het beantwoorden van deze vragen dient de chirurg het preparaat te markeren (okseltop). In een regulier uitgevoerde dissectie kunnen tenminste 10 klieren gevonden worden. Gezien de belangrijke prognostische en therapeutische consequenties dient het preparaat optimaal te worden bewerkt. Klieren worden het gemakkelijkst gevonden op geleide van palpatie in een vers preparaat; bij lamelleren van een gefixeerd preparaat is de kans op fragmentatie van klieren groot, waardoor het aantal klieren niet betrouwbaar is vast te stellen. Alle klieren dienen te worden ingesloten als beschreven bij de SWK en te worden aangesneden op tenminste een niveau. De klier die het dichtst bij de topmarkering gevonden wordt, is de topklier; elk preparaat heeft dus zo'n okseltopklier.

Oksellymfkliermetastasering is een indicatie voor **adjuvante systemische therapie** (chemo- en/of endocrien). Het is arbitrair of deze therapie ook gegeven dient te worden als er uitsluitend sprake is van 'micrometastasen' (kleiner dan 2 mm). De prognostische betekenis van de micrometastasen valt in multivariate analyses weg tegen kenmerken van de primaire tumor (pT, graad).<sup>5</sup> Om die reden kan de indicatie voor adjuvante systemische therapie bij patiënten met micrometastasen beter gebaseerd worden op kenmerken van de primaire tumor, net zoals bij pN0. Het is daarom van belang expliciet te vermelden als er uitsluitend sprake is van micrometastasering.

### **Minimale criteria voor de diagnose DCIS; dd DCIS - invasief carcinoom**

Er bestaan vele classificaties voor DCIS. Aangeraden wordt de classificatie te gebruiken die aansluit op die voor invasieve carcinomen. Daarbij worden lobulair carcinoom in situ (LCIS) en ductaal carcinoom in situ (DCIS) onderscheiden. DCIS wordt op basis van dezelfde cytonucleaire en architecturale kenmerken als gebruikt bij de histologische gradering van invasief carcinoom onderverdeeld in goed, matig en slecht gedifferentieerde typen, die de voorlopers vormen van invasieve carcinomen met graad I, II, en III.<sup>6</sup>

Matig en slecht gedifferentieerde DCIS zijn histologisch gemakkelijk herkenbare laesies.

Over de minimale criteria voor de diagnose goed gedifferentieerd DCIS bestaat geen consensus. Op grond van follow-up studies wordt aangeraden de goed gedifferentieerde laesies met een puur clinging patroon, die ontdekt worden door secretoire microcalcificaties, te classificeren als niet maligne laesie, dus niet als DCIS.<sup>7,8</sup> Voor de diagnose goed gedifferentieerd DCIS zijn micropapillaire en/of cribriforme proliferaties met een monomorf kubisch of cilindrisch celttype vereist. Dit zijn meestal uitgebreide laesies.

Uit praktische overwegingen kan voor volledig geëxcideerde goed gedifferentieerde DCIS met een geringe afmeting de term '**atypische ductale hyperplasie**' (ADH) gebruikt worden; arbitrair kan als maximale omvang 3 mm gekozen worden. In die gevallen verdient een afwachtend beleid met jaarlijkse mammografische controle de voorkeur boven behandeling als DCIS (sparende therapie met radiotherapie of ablatie). Internationaal bestaat er geen consensus over criteria voor de diagnose ADH, hetgeen leidt tot geringe consensus in interobserver studies.

In geval van DCIS is het niet mogelijk **invasie** met zekerheid uit te sluiten; DCIS zonder invasie is een diagnose per exclusionem. Voor de behandeling is het onderscheid puur DCIS en DCIS met invasief carcinoom van groot belang, vooral wat betreft de noodzaak tot okselstagering/behandeling. Voor de diagnose invasie moet aan de volgende criteria worden voldaan:

- een haard met de gebruikelijke morfologie van invasief carcinoom
- de haard ligt buiten de losmazige periductale/lobulaire stroma manchet
- de haard meet meer dan 2 mm.

Uitsluiten van invasie vereist adequate sampling; laesies kleiner dan 4 cm dienen geheel te worden ingesloten en van uitgebreidere tenminste 10 blokken met de laesie, bij voorkeur op geleide van een specimen lamellogram.

Soms wordt geen invasief carcinoom gevonden, terwijl er evidente tumorembolieën in vaten zijn. In die gevallen dient behandeling als bij invasief carcinoom te volgen.

### **Bepalen van de pT en de tumorgraad**

De pT is de maximale diameter van de dominante invasieve carcinoomhaard. Deze maat wordt gebruikt voor stagering, prognosebepaling en therapie-evaluatie en ook voor de indicatie voor aanvullende therapie.

In geval van pT3 is er een indicatie voor aanvullende radiotherapie van de borstwand en oksel.

Bij pN0 en bij patiënten met uitsluitend micrometastasen bepaalt de pT mede indicaties voor adjuvante systemische therapie.

De pT wordt bepaald door meting van macroscopisch herkenbare tumor bij voorkeur in het verse preparaat. Bij stervormig uitstralende tumoren moet alleen de kern gemeten worden.

De macroscopische maat moet vergeleken worden met de microscopische bevindingen in een centrale doorsnede van de tumor. De grootste maat dient als pT te worden beschouwd.

Bij multinodulariteit wordt de maximale diameter van het gebied met de nodi als pT gemeten indien deze confluëren. Indien er sprake is van separate nodi die door preëxistent klierweefsel gescheiden worden geldt de diameter van de grootste haard als pT.

Omdat de omslagpunten voor de indicatie voor adjuvante therapie bij 1 en 3 cm liggen, dienen de maten 1 en 3 cm zo mogelijk vermeden te worden door exacte metingen in mm. Hetzelfde geldt voor 2 cm, het omslagpunt voor de pT1/pT2.

Naast de pT wordt ook de tumorgraad gehanteerd voor de indicatiestelling voor adjuvante systemische therapie bij pN0. Alle invasieve carcinomen kunnen met behulp van de gemodificeerde Bloom en Richardson richtlijnen gegradeerd worden;<sup>9</sup> dit geldt dus ook voor infiltrerend lobulair carcinoom en "speciale" typen als medullair, tubulair en mucineus carcinoom. De methode bestaat uit drie onderdelen van de tumormorfologie: de mate van buisvorming, de kernpolymorfie en de mitosenfrequentie. Voor elk van deze onderdelen



wordt een score van 1,2 of 3 toegekend. De histologische graad wordt bepaald door de som van deze scores.

Gradering vereist paraffine coupes van goed gefixeerd weefsel, dat niet voor vriescoupe onderzoek gebruikt mag zijn.

Mate van buisvorming:	1 = > 75 % 2 = 10-75 % 3 = < 10 %
Kernpolymorfie:	1 = vergelijkbaar met normaal epitheel 2 = vergroot, vesiculair, kleine nucleoli 3 = polymorf, vesiculair, grote nucleoli
Mitosen, te bepalen in de celrijkste perifere gedeelten van de tumor, per 2 mm <sup>2</sup> . Het aantal te tellen beeldvelden dat 2 mm <sup>2</sup> beslaat hangt af van de gezichtsveldgrootte van de microscoop. Bij 2 mm <sup>2</sup> zijn de afbreekpunten voor de gradering:	1= 0 t/m 6 2= 7 t/m 13 3= 14 of meer

De histologische graad is I bij de scores 3-5, II bij 6-7, en III bij 8-9.

### **Bepalingen van hormoonreceptoren en HER2/Neu**

Bij de behandeling van mammacarcinoom speelt de bepaling van de expressie van oestrogeenreceptor, progesteronreceptor en sinds kort ook HER2 een in belang toenemende rol. Oestrogeenreceptorstatus (en in sommige situaties progesteronreceptorstatus) was in het verleden vooral van belang bij behandeling van gemetastaseerde ziekte. Naast klinische factoren werd ook oestrogeenreceptor status in overweging genomen bij de keuze tussen hormonale of chemotherapeutische behandeling.

Sinds kort speelt de oestrogeenreceptorstatus ook een belangrijke rol bij de adjuvante behandeling van mammacarcinoom. Bij oestrogeenreceptor negativiteit wordt van adjuvante hormonale therapie afgezien en kan er een indicatie zijn voor het geven van adjuvante chemotherapie. Dit maakt dat een gestandaardiseerde receptorbepaling van zeer groot belang is. Oestrogeenreceptor- en progesteronreceptorbepaling wordt vrijwel overal gedaan door middel van immunohistochemie op formaline-gefixeerd paraffine-ingebed tumormateriaal. Onderstaand worden richtlijnen gegeven voor procedure van immunohistochemisch kleuren, kwaliteitscontrole en scores bij vaststellen van de oestrogeenreceptorstatus en progesteronreceptorstatus.

HER2 is een oncogen dat geamplificeerd is in ongeveer 15% van de mammacarcinomen. Het gen codeert voor een membraan-eiwit in de tumorcellen. In tumoren zonder HER2 amplificatie is er een normaal niveau van HER2 expressie; bij tumoren met amplificatie is er een sterk verhoogde expressie van dit eiwit. Er is een antilichaam ontwikkeld, gericht tegen dit HER2 eiwit op intacte cellen. Gebleken is dat behandeling van patiënten met gemetastaseerd mammacarcinoom met dit antilichaam bij een deel van de patiënten effectief is (naam van het geneesmiddel: Herceptin). Ook is gebleken dat de effectiviteit alleen wordt gezien bij patiënten met tumoren waarbij er gen-amplificatie/eiwitoverexpressie van HER2

aanwezig is. Behandeling met antilichamen tegen HER2 is alleen geïndiceerd bij patiënten met tumoren waarbij er overexpressie is van HER2. Deze overexpressie moet, om binnen het indicatie gebied voor Herceptin behandeling te vallen, gescoord worden als 3+ (zie verder voor betekenis van deze score).

Om deze reden is, net als voor oestrogeenreceptorstatus, van groot belang dat volgens een gestandaardiseerde methode de HER2 status van een tumor wordt bepaald.

### **Richtlijnen voor oestrogeen- en progesteron (ER en PR) receptorbepaling:**

#### *Te gebruiken materiaal*

- representatieve doorsnede door tumor, met daarnaast enig preëxistent mammaweefsel (bij voorkeur een niet te groot stukje van de tumor gebruiken)
- tumorresectiepreparaat moet vers gelamelleerd worden en vervolgens met gazen tussen de lamellen gefixeerd in een ruime hoeveelheid gebufferde formaline gedurende ten minste 12 uur (en bij voorkeur niet langer dan 24 uur)
- formaline-gefixeerd paraffine-ingebed materiaal wordt gebruikt voor de kleuring.

#### *Methode van kleuren*

- uitgangsmateriaal is een paraffinecoupe
- antige retrieval (methode in eigen laboratorium standaardiseren)
- coupe kan gekleurd worden met het standaard immunohistochemisch protocol met één van de beschikbare antilichamen tegen de ER of PR (validatie van de methode: zie verder).

#### *Methode van scoren*

- het percentage tumorcellen met kernaankleuring wordt geschat in tientallen procenten; de intensiteit wordt niet in de scoringsmethode betrokken
- in het verslag wordt aangegeven welk percentage van de tumorcellen positief is. Als het percentage groter is dan 10% wordt gesproken van een positieve ER of PR<sup>10-12</sup>
- indien de ER of PR status van de tumor negatief is, moet gezocht worden naar aankleuring van het normale epitheel van de lobjes en ducten rond de tumor. Indien een deel van de cellen hier positief aankleurt, kan de uitslag ER of PR negatief worden afgegeven; indien geen normale lobjes aankleuren, dient de kleuring herhaald te worden, eventueel op een ander blokje. In de uitslag moet aangegeven worden of de interne controle positief of negatief was (indien interne controle bij herhaling negatief: aangeven dat een negatieve uitslag mogelijk niet betrouwbaar is).

#### *Kwaliteitscontrole en validatie van de techniek*

- er dient een schriftelijk uitgewerkt protocol voor het uitvoeren van de kleuring te zijn, dat iedere keer gevolgd wordt
- bij elke kleuring moet een positieve controle worden meegenomen; indien de positieve controle negatief is of zwakker dan gebruikelijk, dient de kleuring herhaald te worden
- door middel van externe audit dient de kleuringstechniek gevalideerd te worden; er is overleg met de SKKP om deze externe audit op te zetten.

### **HER2-testen**

#### *Te gebruiken materiaal*

- representatieve doorsnede door tumor, met daarnaast enig preëxistent mammaweefsel

- (bij voorkeur een niet te groot stukje van de tumor gebruiken)
- tumorresectiepreparaat moet vers gelamelleerd worden en vervolgens met gazen tussen de lamellen gefixeerd in een ruime hoeveelheid gebufferde formaline gedurende ten minste 12 (en bij voorkeur niet langer dan 24) uur
- formaline-gefixeerd paraffine-ingebed materiaal wordt gebruikt voor de kleuring.

#### *Methode van kleuren*

- uitgangsmateriaal is een paraffinecoupe
- antigen retrieval (methode in eigen laboratorium standaardiseren)
- coupe kan gekleurd worden met het standaard immunohistochemisch protocol met één van de beschikbare antilichamen tegen HER2/neu (validatie van de methode: zie verder)
- er zijn aanwijzingen dat de intensiteit van kleuring achteruit gaat als een coupe langer geleden gesneden is; om die reden moet de kleuring plaatsvinden binnen 2 maanden nadat een paraffinecoupe gesneden is.

#### *Methode van scoren*

- alleen membraneuze kleuring van invasief groeiende tumorcellen moet als positief worden beoordeeld (in sommige gevallen is er cytoplasmatische aankleuring; deze moet niet worden gescoord)
- er is een scoringsstelsel ontwikkeld dat de kleuring categoriseert als 0, 1+, 2+ of 3+; dit stelsel moet gevolgd worden.
  - 0: minder dan 10% van de tumorcellen kleurt aan
  - 1+: meer dan 10% van de tumorcellen kleurt aan, waarbij er geen circumferentiële aankleuring is van alle tumorcellen en de kleuringsintensiteit zeer zwak is
  - 2+: meer dan 10% van de tumorcellen toont circumferentiële aankleuring van de tumorcellen, waarbij de intensiteit van de kleuring als matig wordt beoordeeld
  - 3+: meer dan 10% van de tumorcellen kleurt circumferentieel membraneus aan, waarbij de intensiteit wordt beoordeeld als sterk.
- het gebied van de tumor met de sterkste aankleuring bepaalt de score
- zoals gezegd is in tumoren zonder amplificatie een normale expressie van HER2 aanwezig; meestal is deze expressie te laag om aan te kunnen tonen. Indien de normale lobjes membraneuze aankleuring vertonen, is de intensiteit van de gehele kleuring te sterk en kan het resultaat niet betrouwbaar worden beoordeeld.

#### *Kwaliteitscontrole en validatie van de techniek*

- er dient een schriftelijk uitgewerkt protocol voor het uitvoeren van de kleuring te zijn, dat iedere keer gevolgd wordt
- bij elke kleuring moet een positieve controle worden meegenomen; indien de positieve controle negatief is of zwakker dan gebruikelijk, dient de kleuring herhaald te worden
- door middel van externe audit dient de kleuringstechniek gevalideerd te worden; er is overleg met de SKKP om deze externe audit op te zetten
- er is een aantal gestandaardiseerde testkits verkrijgbaar; indien er geen andere gevalideerde methode is ontwikkeld in het laboratorium, verdient het aanbeveling om met deze gestandaardiseerde kits te werken.

#### *FISH-testing*

Indien het kleuringsresultaat 2+ is, kan overwogen worden om een FISH-test uit te voeren.

Gezien het feit dat deze testmethode weinig gebruikt wordt in de dagelijkse pathologiepraktijk, verdient het aanbeveling deze tests in referentielaboratoria te doen uitvoeren.

### **Minimale pathologie dataset voor therapie, follow-up, en kwaliteitsbeoordeling**

Primaire tumorkenmerken:

- pT
- typering volgens WHO
- gradering volgens gemodificeerde Bloom-Richardson
- ER in %
- PgR in %
- bij sparende therapie: minimale tumorvrije marge in mm, zowel voor invasief carcinoom als DCIS.

Schildwachtklier procedure:

- aantal SWK
- aantal positieve SWK
- aantal met macro-, micrometastase.

Okselklierdissectie:

- aantal klieren
- aantal positieve klieren
- aantal met macro/micrometastasen, of uitsluitend IHC solitaire cellen
- okseltop status
- okselvet uitbreiding.

### **Literatuur**

1. Verkooijen HM, Peeters PHM, Buskens E, Koot VC, Borel-Rinkes IH, Mali WP, et al. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2000; 85: 1017-21.
2. Schnitt SJ, Connolly JL. Processing and evaluation of breast excision specimens. A clinically oriented approach. *Am J Clin Path* 1992; 28: 125-9.
3. Morrow M, Harris JR. Local Management of invasive breast cancer. p 523-524 in: *Diseases of the Breast*. ed. JR Harris, Lippincott Williams and Wilkins, 2000, Philadelphia.
4. Silverstein MJ, Lagios MD, Groshen S, Waisman JR, Lewinsky BS, Martino S, et al. The influence of margin width on local control of ductal carcinoma in situ of the breast. *N Eng J Med* 1999; 340: 1455-61.
5. de Mascarel I, Bonichon F, Coindre J, Trojani M. Prognostic significance of breast axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques; reevaluation with longer follow-up. *Br J Canc* 1992; 66: 523-7.
6. Holland R, Peterse JL, Millis RR, Eusebi V, Faverly D, Vijver MJ van de, et al. Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. *Sem Diag Pat* 1994; 11: 167-80.
7. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *A J Surg Path* 1998; 22: 1521-7.
8. Eusebi V, Feudale E, Foschini MP, Micheli A, Conti A, Riva C, et al. Long term follow-up of in-situ carcinoma of the breast. *Sem Diagn Path* 1994; 11: 223-35.
9. Elston CW, Ellis IO. Pathologic prognostic factors in breast cancer. I. The value of grading in

- breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopath* 1991; 19:403-10.
10. Zafrani B, Aubriot M-H, Mouret E, Cremoux P de, Rijcke Y de, Nicolas A, et al. High sensitivity and specificity of immunohistochemistry for the detection of hormone receptors in breast carcinoma: comparison with biochemical determination in a prospective study of 793 cases. *Histopath* 2000; 37: 536-45.
  11. Harvey J, Clark G, Osborne C, Allred DC. Estrogen status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *J Clin Onc* 1999; 17: 1474-81.
  12. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Canc* 1996; 74: 716-24.
  13. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of breast carcinoma. *Am J Clin Pat* 1995; 104: 614.
  14. Henson DE, Oberman HA, Hutter RVP. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with cancer of the breast. A publication of the Cancer Committee, College of American Pathologists. *Arch Pat Lab Med* 1997; 121: 27-33.

### Minimale dataset PA-onderzoek mammacarcinomen

PA-nummer

geboortedatum

primaire tumorkenmerken

**pT**

 mm

**typering volgens WHO**

1. DCIS
2. IDC
3. ILC
4. medullair
5. mucineus
6. anders ...

  
dominant  
bijkomend

**gradering**

  
gr 1, 2, 3

**MAI**

**ER**

1. positief  $\geq$  10%
2. negatief

**PGR**

1. positief  $\geq$  10%
2. negatief

**minimale tumorvrije marge**

invasief

 mm

DCIS

 mm

---

schildwachtklierprocedure

aantal SN

aantal +

micrometastase (< 2mm)

,  mm

macrometastase ( $\geq$  2mm)

  mm

alleen IHC + tu cellen

1. ja
2. nee

---

okselklierdissectie

aantal klieren

aantal +

---

niet onderzocht: 8

niet van toepassing: 9

## BIJLAGE 3. LANDELIJKE REGISTRATIEFORMULIEREN

### **Toelichting formulieren landelijke registratie mammatumoren.**

Algemeen:

Voor registratie komen in aanmerking alle patiënten met een in-situ en/of een invasief mammacarcinoom. Bij de ontwikkeling van het formulier is uitgegaan van de minimale itemset van de landelijke kankerregistratie. De desbetreffende items dienen ook gecodeerd te worden overeenkomstig de landelijke handleiding.

Toelichting op een aantal specifieke items.

### ***Registratieformulier***

Ad 14: Dit betreft de datum van de laatste screening in het kader van het BOB.

Ad16a: Indien het volgens de regels van de Nederlandse Kankerregistratie (NKR) een lokalisatie betreft met code 8 (overlappend) dan, indien mogelijk, m.b.v. de codering van item 16a lokalisatie nader specificeren.

Ad 20: Er is voor gekozen niet alle verschillende beeldvormende technieken (mammografie, echografie en MRI) apart te benoemen. De bedoeling is dan ook, dat hier de uiteindelijke conclusie van al deze mogelijke onderzoeken gezamenlijk wordt gecodeerd.

Ad 23: Lokalisatie biopsie kan uitgevoerd worden bij 'occulte' (niet palpabele) afwijkingen. Dit wordt uitgevoerd samen met de radioloog, waarbij gekozen kan worden voor een biopsie op geleide van een draad of onder echo controle.

Ad 25: De data van alle chirurgische ingrepen invullen m.u.v. het naaldbiopt en de lokalisatie biopsie.

Indien niet van toepassing: 99999999.

Ad 28 en 29: Hier de conclusie invullen die het resultaat is van de uiteindelijke chirurgische behandeling.

Ad 31: Slechts coderen als in het PA verslag melding gemaakt wordt van de gradering volgens Bloom Richardson, anders x invullen.

Ad 32 en 33: Met positief NOS wordt bedoeld, dat alleen melding wordt gemaakt van een positieve receptor zonder vermelding van percentage. Indien vermeld staat dat de receptor negatief is, terwijl er geen percentage vermeld staat, dan als negatief scoren.

Ad 35d: Ook tumordeposities in het okselkliervet wordt beschouwd als extranodale groei

Ad 37: Dosis: Hierbij de totale dosis per gebied invullen inclusief boost.



Ad 40: Het nummer waaronder deze trial(s) bekend is(zijn), hier invullen bijv. E 08972 of C 85.17.

***Follow-up formulier***

Ad.12: Dit betreft alle tumorgroei in de mamma (na mammasparende) behandeling of in dit gebied bij mamma-amputatie. Dit betekent dat, indien er mogelijk of waarschijnlijk sprake is van een nieuwe primaire tumor in dit gebied, het toch al hier gecodeerd moet worden.

Ad14: Een recidief in de oksel.

Ad 16: Hiermee wordt bedoeld de basis voor diagnose van het lokaal en/of het regionaal recidief.

Ad 23: Indien overleden t.g.v. behandeling of euthanasie: Coderen als t.g.v. mammacarcinoom.

# LANDELIJK REGISTRATIEFORMULIER MAMMATUMOREN

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:  pagina 2 van 5

## IDENTIFICATIE

1. Geboortenaam:.....Voorvoegsels: .....
2. Naam partner: .....Voorvoegsels:.....
3. Voorletters: .....
4. Geslacht (1=man, 2=vrouw, 3=overig) .....
5. Geboortedatum:
6. Geboorteplaats / land: .....

## ALGEMEEN

7. Ziekenhuisregistratienummer
8. Postcode (huidig adres):
9. Instelling (SIG code): .....
10. Specialisme(n) .....
11. Volgnummer primaire maligne tumor (Volgens NKR)
12. Hoeveelste Primaire mammacarcinoom
13. Datum eerste polibezoek (ddmmjjjj)
14. Deelname bevolkingsonderzoek borstkanker (0= nee , 1= ja)
15. Datum laatste screening BOB.

## DIAGNOSTISCHE GEGEVENS

16. Topografie / lateralisatie (Volgens NKR).....
- 16a Indien overlappende gebieden   
2+3=11  
3+5=12  
4+5=13  
2+4=14
17. Klinische tumorgrootte bij palpatie  mm.  
000= niet palpabel , xxx= onbekend
18. Klinische mammografie gemaakt (0= nee , 1= ja)
19. Aard mammografische afwijkingen   
0= normaal mammogram  
1= alleen microcalcificaties  
2= alleen solide massa  
3= combinatie 1 + 2  
9= niet van toepassing ( geen mammografie verricht )
20. Uitslag klinische beeldvorming   
0= geen beoordeling  
1= geen afwijkingen  
2= benigne afwijking  
3= waarschijnlijk benigne  
4= verdacht voor maligniteit  
5= maligne afwijking  
9= n.v.t.  
X= onbekend

Datum:..... Paraaf:.....

**LANDELIJK REGISTRATIEFORMULIER MAMMATUMOREN**

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:  pagina 1 van 5

21. Cytologische punctie   
0= geen cytologische punctie verricht  
1= onvoldoende materiaal  
2= geen afwijkingen  
3= representatief: benigne laesie  
4= verdacht voor maligniteit  
5= mammacarcinoom  
X= onbekend

22. Histologisch naaldbiopt   
0= geen histologisch naaldbiopt verricht  
1= onvoldoende materiaal  
2= geen afwijkingen  
3= benigne  
4= atypie  
5= mammacarcinoom  
6= DCIS  
X= onbekend

23. Uitslag lokalisatie biopsie   
0= geen lokalisatie biopsie gedaan  
1= benigne  
2= maligne

24. Klinische TNM stadiëring T  N  M

25. CHIRURGIE  
Datum 1<sup>e</sup> tumorexcisie (ddmmjjjj, indien nvt: 99999999)   
Datum re-excisie   
Datum rere-exisie   
Datum ablatie ( amputatie)   
Datum sentinel node procedure   
Datum okselklierdissectie

**PATHOLOGIE**

26. Tumorgrootte PA in mm  mm  
( xxx= onbekend)

27. Morfologie (Volgens NKR) .....

28. Resectievlak in situ component   
(0= vrij, 1= fokaal irradicaal, 2= massaal irradicaal , 9= n.v.t., X= onbekend)

29. Resectievlak invasieve component   
(0= vrij, 1= fokaal irradicaal, 2= massaal irradicaal , 9= n.v.t., X= onbekend)

30. Aantal mitosen per 2mm<sup>2</sup>   
( XXX= onbekend, 999=n.v.t)

31. Bloom Richardson gradering bij invasieve tumoren   
0= niet verricht  
1= graad 1  
2= graad 2  
3= graad 3  
9= n.v.t.  
X= onbekend

Datum:..... Paraaf:.....

# LANDELIJK REGISTRATIEFORMULIER MAMMATUMOREN

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:  pagina 2 van 5

32. a. Oestrogeenreceptor

0= niet verricht  
1= positief  
2= negatie  
X=onbekend

b. Percentage tumorcellen positief

33. a. Progesteronreceptor

0= niet verricht  
1= positief  
2= negatie  
X=onbekend

b. Percentage tumorcellen positief

34. Sentinel node procedure

(0= nee, niet gedaan, 1= ja, 2= ja, niet gelukt)

*indien 1 of 2:*

a. Lymfescan gemaakt

(0= nee, 1= ja, klier(en) te zien, 2= ja, klier(en) niet te zien)

b. Patent-blauw gebruikt (0= nee, 1= ja)

c. Sentinel node gevonden

0= nee  
1= ja, axillair  
2= ja, parasternaal  
3= ja, elders  
4= ja, axillair + parasternaal  
5= ja, axillair + elders  
6= ja, parasternaal + elders  
7= ja, axillair, parasternaal + elders  
X= onbekend

d. PA Uitslag sentinel node

0= geen kliermetastasen  
1= alleen micrometastasen (<2 mm)  
2= macrometastasen ± micrometastasen  
9= n.v.t.

e. Immunohistochemie (0=nee, 1=ja)

35. Okselklierdissectie gedaan

0= nee, 1= ja

*Indien ja:*

a. Aantal onderzochte oksellymfklieren (incl. sentinel nodes)

99= n.v.t.  
XX= onbekend

b. Aantal Okselklieren positief (incl. sentinel nodes)

99= n.v.t.  
XX= onbekend

c. Aard metastasen

1= alleen micrometastasen (<2 mm)  
2= macrometastasen ± micrometastasen  
9= n.v.t.

Datum:..... Paraaf:.....

**LANDELIJK REGISTRATIEFORMULIER MAMMATUMOREN**

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:  pagina 3 van 5

d. Immunohistochemie   
(0= nee, 1= ja,)

e. Extranodale groei   
(0= nee, 1= ja, 9= n.v.t., X= onbekend)

f. Okseltoplymfklier positief   
(0= nee, 1= ja, 9= n.v.t., X= onbekend)

36. Pathologische TNM stadiëring: pT  N  M

**AANVULLENDE KLINISCHE GEGEVENS**

**37. Radiotherapie**

a. Bestralingsveld :

Mamma

Tumor excisie gebied

Thorax wand

Oksel

Infraclaviculair

Supraclaviculair

Parasternaal

Dosis (incl boost)

(00=geen radiotherapie, XX=onbekend)

Gy

Gy

Gy

Gy

Gy

Gy

Gy

b. Datum Start Radiotherapie (ddmmjjjj)   
(99999999= n.v.t.)

**38. Chemotherapie**

a. 0= geen chemotherapie

1= AC

2= EC

3= CMF

4= FEC

5= FAC (CAF)

6= anders, namelijk.....

X= onbekend

b. Datum Start Chemotherapie (ddmmjjjj)   
(99999999=n.v.t.)

c. Aantal kuren:   
(x=onbekend)

**39. Hormonale therapie**

a. 0= geen hormonale therapie

1= Tamoxifen

2= Ovariële ablatie

3= 1+2

4= Anders, te weten.....

X= onbekend

b. Datum start hormonale therapie (ddmmjjjj)   
( 99999999= n.v.t.)

Datum:..... Paraaf:.....

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:  pagina 4 van 5

---

40. Deelname trial (0= nee , 1= ja)

Indien Ja:

Trialnummer:

<input type="checkbox"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Opmerkingen:.....

Datum:..... Paraaf:.....

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:  pagina 5 van 5

IDENTIFICATIE

- 1. Geboortenaam:.....Voorvoegsels: .....
- 2. Naam partner:.....Voorvoegsels: .....
- 3. Voorletters: .....
- 4. Geslacht (1=man, 2=vrouw, 3=overig):.....
- 5. Geboortedatum: :
- 6. Geboorteplaats / land: :.....

- 7. Ziekenhuisregistratienummer:
- 8. Postcode (huidig adres) :
- 9. Instelling (SIG code) :.....
- 10. Specialisme(n) :.....

FOLLOW-UP

- 11. Datum laatste contact / overlijden (ddmmjjjj)
- 12. Status   
(1= in leven, 2= overleden)
- 13. Lokaal recidief / ipsilaterale tumorgroei   
(0= nee, 1= ja , X= onbekend)
- 14. Topografie lokaal recidief   
 1= centraal            11=mediaal  
 2= mediaal boven    12=onder de tepel  
 3= mediaal onder    13= lateraal  
 4= lateraal boven    14= boven de tepel  
 5= lateraal buiten    15= na ablatie in het litteken  
 6= axillair uitloper   99= n.v.t.
- 15. Datum lokaal recidief (ddmmjjjj)
- 16. Regionaal Recidief
- 17. Datum 1<sup>ste</sup> regionaal recidief (ddmmjjjj)
- 18. Basis voor diagnose lokaal/regionaal recidief   
 1= alleen klinisch onderzoek (anamnese en lichamelijk onderzoek)  
 2= beeldvormend onderzoek (bijv. mammografie, echo of MRI)  
 5= Cytologische bevestiging.  
 7= histologische bevestiging  
 9= n.v.t.  
 X= onbekend
- 19. Metastasen op afstand   
(0= nee, 1= ja, 2= onbekend)
- 20. Datum metastasen op afstand (ddmmjjjj)
- 21. Contralaterale primaire tumor (0= nee, 1= ja)
- 22. Datum contralaterale primaire tumor   
Indien overleden:
- 23. Relatie doodsoorzaak tot maligniteit   
 1= overleden ten gevolge van mammacarcinoom  
 6= overleden aan een ander oorzaak  
 7= overleden aan een andere maligniteit  
 X= onbekend

Datum:..... Paraaf:.....

**LANDELIJK FOLLOW-UP FORMULIER MAMMATUMOREN**

Zkh reg.nr:

SIG code zkh:

---

9= n.v.t.

Indien 6 specificeer: .....





## BIJLAGE 4. ADRESSEN

**Voor informatie over psycho-oncologische zorg kunt u informatie inwinnen bij de volgende instanties:**

BorstkankerVereniging Nederland (BVN)

[www.kankerpatient.nl/BVN](http://www.kankerpatient.nl/BVN)

e-mail: [borstkankervereniging@wirehub.nl](mailto:borstkankervereniging@wirehub.nl)

algemeen: 030-2917222

lotgenotencontact: 030-2917220

Nederlandse Federatie van Kankerpatientenverenigingen (NFK)

[www.kankerpatient.nl](http://www.kankerpatient.nl)

e-mail: [bureau@nfkpv.nl](mailto:bureau@nfkpv.nl)

030-2916091

Integrale Kankercentra (IKC's)

[www.ikc.nl](http://www.ikc.nl)

e-mail: [vikc@vikc.nl](mailto:vikc@vikc.nl)

030-2343780

Koningin Wilhelmina Fonds (KWF) / Nederlandse Kankerbestrijding

[www.kankerbestrijding.nl](http://www.kankerbestrijding.nl)

0800-0226622